

SÉRIE A, N° 3381

N° D'ORDRE :

4253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

HENRIETTE RIVIÈRE

1^{re} THÈSE. — DÉSAMINOMÉTHYLATION DES β -AMINOCÉTONES ;
RÉVERSIBILITÉ DE LA RÉACTION DE MANNICH.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 19 mars 1958 devant la Commission d'examen.

MM. KASTLER	<i>Président.</i>
KIRRMANN.....	} <i>Examineurs.</i>
DUBOIS	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1960

PUBLIÉES AVEC LE CONCOURS DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, n° 3381

N° D'ORDRE :

4253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

HENRIETTE RIVIÈRE

1^{re} THÈSE. — Désaminométhylation des β -aminocétones ;
réversibilité de la réaction de Mannich.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 19 mars 1958 devant la Commission d'examen.

MM. KASTLER	<i>Président.</i>
KIRRMANN.....	} <i>Examineurs.</i>
DUBOIS	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1960

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	GALLIEN	T	Embryologie.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	EICHHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.).
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.).
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie physique.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	TRELLIER	T	Physique du Globe.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
JAUGIER	T	Physiologie générale.	GRIVET	T	Radioélectricité.
M. CURIE	T	Physique (P.C.B.).	PONCIN	T	Mécanique des fluides
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique	QUELET	T	Chimie organique.
J. BURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JUNG	T	Pétrographie.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
WYART	T	Minéralogie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
TEISSIER	T	Zoologie.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	M. PRUVOST	T	Géologie.
WONNIER	T	Physiologie des fonctions.	AMIEL	T	Chimie générale (P.C.B.).
PIVETEAU	T	Géologie.	HOCART	T	Minéralogie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
FAVARD	T	Mécanique générale.	CHOQUET	T	Calcul diff. et intégral
COULOMB	T	Physique du Globe.	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biol. animale (P.C.B.).	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
P. DRACH	T	Zoologie.	FORTET	T	Calcul des probabilités
KASTLER	T	Physique.	SCHWARTZ	T	Méthodes mathématiques de la Physique.
EPHROSSI	T	Génétique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	MALAYARD	T	Aviation.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	BRELOT	T	Calcul différentiel.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
M. MORAND	T	Enseignement de Phys.	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
SOLLEILLET	T	Physique.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	ULRIKH	T	Physiologie végétale.
DANJON	T	Astronomie.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	CHADEFAUD	T	Botanique.
PETIT	T	Biologie maritime.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
			M ^{lle} LE BRETON	T	Physiologie générale.
			SALEM	T	Mathématiques générales



PROFESSEURS (*suite*)

LELONG	T	Mathématiques générales.	AIGRAIN	Physique (P.C.B.).
DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées.	BRUSSET	Chimie (P.C.B.).
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.	M. LÉVY	Physique théorique.
FRANÇON		Physique (M.P.C.).	LENORMANT	Physiologie.
GLANCEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M ^{me} CHAIX	Chimie biologique.
GODEMENT	T	Mathémat. (M.P.C.).	M ^{me} HUREL-PY	Biologie végétale (P.C.B.).
PISOT	T	Calcul des probabilités.	PIAUX	Chimie (P.C.B.).
E. ROCH	T	Géologie.	BRUN	Mécanique expérimentale des fluides.
SCHATZMANN		Astrophysique.	JEDERER	T Chimie biologique.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.	M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.	M ^{me} LELONG	T Mathématiques (E.N.S.)
JOLIOT	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.)
LENNUIER		Physique (P.C.B.).	COTTE	T Physique (M.P.C.).
RIZET		Génétique.	J.-E. DUBOIS	T Chimie.
M ^{me} TONNELAT		Théories physiques.	LAMOTTE	Zoologie.
DIXMIER		Mathématiques (M.P.C.).	MICHEL	T Chimie (P.C.B.).
SOUCHAY		Chimie (P.C.B.).	OLMER	T Énergétique générale.
			ROUAULT	T Physique (S.P.C.N.).
			GAUTHIER	T Mécanique appliquée.

Secrétaire Général C. MONIER

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Mlle J. Lévy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, sous la direction de Mlle B. Tchoubar, Maître de Recherches au C. N. R. S.

Je remercie très respectueusement Mlle Lévy qui m'a accueillie en 1950 dans son laboratoire, me donnant ainsi la possibilité de me consacrer entièrement aux recherches qui font l'objet de ce travail.

Je remercie MM. les Professeurs Kastler, Kirrmann et Dubois d'avoir accepté de faire partie de mon Jury.

Je ne saurais trop exprimer ma gratitude envers Mlle Tchoubar, dont je suis l'élève depuis 1950. C'est grâce à son appui constant, à ses suggestions toujours judicieuses, à ses encouragements précieux et amicaux que j'ai pu poursuivre ce travail jusqu'à son achèvement. Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de mon profond attachement.

Je remercie mon collègue, M. Felkin, pour les conseils précieux qu'il m'a prodigués au cours de multiples discussions.

Je remercie sincèrement mes collègues de travail, Mmes M. Charpentier, I. Felkin, Y. Gault, G. Le Ny, M. Mayer et A. Skrobek, Mlle M. Verrier et M. Welvart pour leurs utiles suggestions et leur contribution au cours de la rédaction de cette thèse.

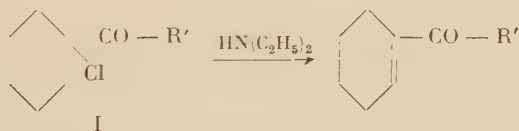
Je remercie enfin la Direction du C. N. R. S., dont je suis allocataire depuis 1949, pour l'aide matérielle sans laquelle ce travail n'aurait pu être effectué.

DÉSAMINOMÉTHYLATION DES β -AMINOCÉTONES. RÉVERSIBILITÉ DE LA RÉACTION DE MANNICH (*)

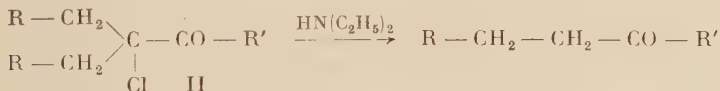
Par HENRIETTE RIVIÈRE

INTRODUCTION

Au cours d'une étude du comportement des cétones α -chlorées vis-à-vis des amines (1), nous avons constaté que les composés cyclaniques (I) donnent lieu, sous l'action de diéthylamine, à une réaction d'élimination :



alors que les cétones α -chlorées non cyclaniques (II) conduisent à des produits de coupure :

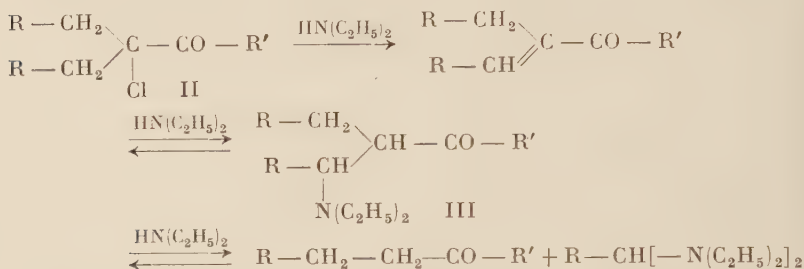


D'une part, la formation des cétones α -éthyléniques à partir des composés (I) et d'autre part, le fait bien connu que les cétones α -éthyléniques peuvent fixer les amines pour conduire aux β -aminocétones correspondantes (bases de Mannich) nous ont amenée à supposer que la réaction de coupure, observée dans le cas des composés (II), s'effectuait

(*) Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris, pour obtenir le grade de docteur ès sciences physiques et soutenue le 19 mars 1958 devant la Commission d'examen.

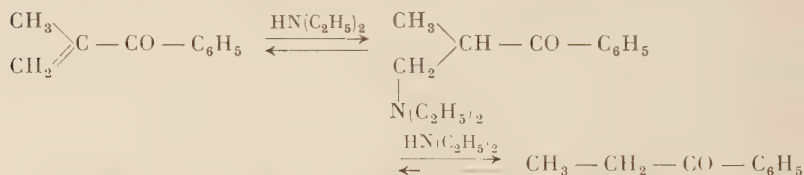
(1) H. LARRAMONA, *Comptes Rendus*, 1952, **235**, 66 ; H. LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *Bull. Soc. Chim.*, 1953, **20**, 53.

à partir des β -aminocétones (III), formées intermédiairement, par une réaction inverse de l'aminolcoylation :



L'hypothèse de la réversibilité de la réaction de Mannich (aminolcoylation) était d'autant plus vraisemblable que cette réaction présente beaucoup d'analogies avec l'hydroxylcoylation qui, elle, est réversible ⁽²⁾.

Afin de vérifier le bien-fondé de cette hypothèse, nous avons reproduit pour l' α -chloroisobutyrophénone ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) les différentes étapes présumées et représentées par le schéma ci-dessous :



Il nous a été ainsi possible de démontrer sans ambiguïté que l'entité qui subit la réaction de coupure est bien la β -aminocétone formée intermédiairement. Nous avons également montré sans aucun doute possible que cette coupure résulte de l'action de la diéthylamine ⁽¹⁾.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence, pour deux exemples précis, la réversibilité de la réaction de Mannich, réversibilité dont on ne trouve, avant 1952, que quelques exemples isolés dans la littérature ⁽³⁾ à ⁽¹²⁾. Signalons cependant que depuis cette date un certain nombre de travaux ont mentionné tant la formation de β -aminocétones à partir

⁽²⁾ L. P. HAMMET, *Physical Organic Chemistry*. McGraw Hill Book, Londres, 1940, 329.

⁽³⁾ S. RUHEMANN et E. R. WATSON, *J. Chem. Soc.*, 1904, **85**, 456 et 1170.

⁽⁴⁾ C. MANNICH et B. KATHER, *Arch. Pharm.*, 1919, **257**, 18.

⁽⁵⁾ W. O. KERMAK et W. MUIR, *J. Chem. Soc.*, 1931, 3089.

⁽⁶⁾ Ch. MAYER, *Thèse Paris*, 1939, Série A, n° 397, n° d'ordre 421.

⁽⁷⁾ N. H. CROMWELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 2897 ; 1941, **63**, 837.

⁽⁸⁾ M. ZIEF et J. P. MASSON, *J. Org. Chem.*, 1943, **8**, 1.

⁽⁹⁾ N. S. LEONARD et G. W. LEUBNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 3408.

⁽¹⁰⁾ W. E. BACKMANN et L. B. WICK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 3388.

⁽¹¹⁾ D. R. HOWTON et D. R. V. GOLDING, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 1.

⁽¹²⁾ H. E. ZAUGG, M. FRIEFELDER et B. W. HORROW, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 1191.

des cétones α -chlorées par action des amines ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ que la désaminométhylation de diverses bases de Mannich ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾.

Il nous a paru alors intéressant de déterminer si la réversibilité de la réaction de Mannich est particulière aux deux composés étudiés, ou bien si la désaminométhylation est une propriété générale des β -aminocétones.

Une telle étude présente à la fois un intérêt pratique et théorique. On sait en effet que les bases de Mannich sont des composés très utilisés en synthèse organique. Or, il est connu que dans certains cas, la préparation des β -aminocétones est difficile et parfois même impossible. Il était donc important de déterminer si cette difficulté est due à la position défavorable de l'équilibre ou à la lenteur de cette réaction. Cette étude pouvait en outre apporter des renseignements supplémentaires sur les mécanismes de la réaction de Mannich et notamment sur les structures des entités réagissantes.

Notre travail comprend quatre parties :

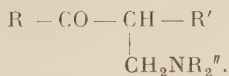
- 1° Étude de la réaction de désaminométhylation : Exposé des résultats,
- 2° Désaminométhylation processus inverse de la réaction de Mannich.
- 3° Discussion des mécanismes de désaminométhylation.
- 4° Partie expérimentale.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE LA RÉACTION DE DÉSAMINOMÉTHYLATION

(RÉVERSIBILITÉ DE LA RÉACTION DE MANNICH)

Afin de déterminer les facteurs qui influencent la réaction de désaminométhylation, nous avons effectué cette étude sur différentes β -aminocétones de formule générale :



⁽¹³⁾ C. E. LYLE et R. A. COVEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4973.

⁽¹⁴⁾ J. MATTI et P. RAYNAUD, *Comptes Rendus*, 1953, **236**, 2156.

⁽¹⁵⁾ J. MATTI et P. RAYNAUD, *Comptes Rendus*, 1953, **236**, 2253.

⁽¹⁶⁾ F. WINTERNITZ, N. J. ANTIA, M. TUMLIVORA et R. LACHAZETTE, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1817.

⁽¹⁷⁾ J. M. BREWSTER et E. L. ELIEL, *Organic Reactions*, 1953, **7**, 99.

⁽¹⁸⁾ J. MATTI et P. RAYNAUD, *Comptes Rendus*, 1953, **236**, 2156 et 2253.

⁽¹⁹⁾ D. TABER, E. I. BECKER, P. E. SPOERRI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 776.

⁽²⁰⁾ R. JACQUIER, M. MOUSSERON et S. BOYER, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1633.

Pour ce faire, nous avons fait varier :

- 1° la structure du squelette carboné (R et R') ;
- 2° la nature de la fonction amine (NR₂'') ;
- 3° la nature du milieu réactionnel,

CHAPITRE PREMIER

Synthèse des β -aminocétones.

Avant d'examiner successivement l'influence des trois facteurs mentionnés ci-dessus, nous allons décrire brièvement les méthodes utilisées pour préparer les β -aminocétones ainsi que les rendements obtenus.

TABLEAU I

$\begin{array}{c} \text{R} - \text{C} - \text{CH} - \text{R}' \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_2 - \text{NR}''_2 \end{array}$					
N° (b)	R	R'	— NR''	Méthode (c)	Rendement (d)
I	C ₆ H ₅	H	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	62 p. 100
II	C ₆ H ₅	CH ₃	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	45 »
III	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	7 » (a)
				B	70 »
IV	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	— NH — C ₆ H ₅	A	0 »
				B	80 »
V	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	— N 	A	57 »
VI	CH ₃	C ₆ H ₅	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	37 »
VII	CH ₃	CH ₃	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	75 »
VIII	CH ₃	C ₂ H ₅	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	70 »
				B	57 »
IX	C ₂ H ₅	CH ₃	— N(C ₂ H ₅) ₂	A	45 »
				B	47 »
X	CH ₃	CH ₃	— N 	A	32 »

(a) On obtient également 57 p. 100 d' α -phényl acrylophénone

(b) Ces composés ont déjà été préparés selon la méthode A par différents auteurs (Bibliographie dans la partie expérimentale).

(c) Voir texte.

(d) Les erreurs sur les rendements indiqués dans ce tableau, ainsi que ceux donnés au cours de ce travail sont de l'ordre de ± 5 p. 100.

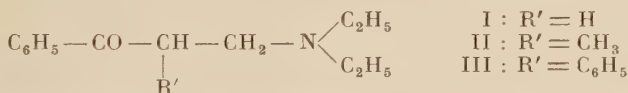
Les β -aminocétones nécessaires à cette étude ont été préparées soit par la méthode de Mannich (méthode A), en utilisant des quantités stœchiométriques de cétone et de chlorhydrate d'amine, soit par fixation de l'amine sur la cétone α -éthylénique appropriée (méthode B) (*). Ces différents composés sont consignés dans le tableau I.

CHAPITRE II

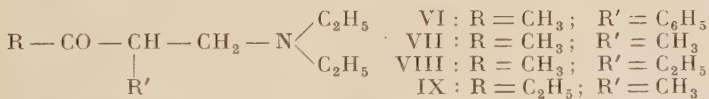
Facteurs influençant la réaction de désaminométhylation.

A. La structure carbonée de la base de Mannich. — Nous avons indiqué plus haut (1) que par action de la diéthylamine sur les cétones α -chlorées, les deux β -aminocétones formées intermédiairement qui conduisent à la réaction de désaminométhylation, comportent toutes les deux un groupement phényle relié au carbonyle (p. 1274). Il était intéressant de déterminer si la présence dans la molécule du groupement $\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$ était nécessaire pour que cette réaction de coupure se manifeste.

C'est dans ce but que nous avons comparé le comportement des α -N-diéthylaminométhyl cétones suivantes :



et celui des α -N-diéthylaminométhyl cétones ci-dessous pour lesquelles le radical phényle a été remplacé par un radical alcoyle R, et :



Nous avons constaté que les deux premiers composés du premier groupe $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$ donnent respectivement 15 et 75 p. 100 de produits de coupure par action de la diéthylamine (3 molécules) dans l'éthanol à reflux, alors que dans les mêmes conditions, le composé $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ est presque intégralement retrouvé en fin de réaction (le temps de chauffage est de 12 heures).

Par ailleurs, nous avons constaté qu'aucune des β -aminocéto-

(*) Signalons que deux autres méthodes d'aminoalcoylation des cétones ont été employées ; l'une utilise les méthylènes bis-amines, l'autre les α -cynoalcoylamines (voir p. 1286 et p. 1295).

nes (VI-IX) du deuxième groupe ne conduit pas à la réaction de désaminométhylation.

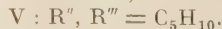
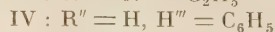
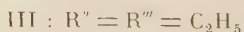
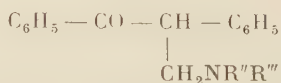
Nous avons étudié en outre le comportement de ces deux séries de β -aminocétone vis-à-vis du chlorhydrate de diéthylamine, et nous avons constaté que si les composés (I) et (II) donnent après 48 heures de chauffage à reflux dans l'éthanol, respectivement 32 p. 100 et 70 p. 100 de cétone de coupure, les composés (III) (VI) (VII) (VIII) et (IX) sont retrouvés inchangés (dans certains cas, on observe la formation de cétone α -éthylénique résultant de la réaction d'élimination : voir partie expérimentale).

Tous ces résultats indiquent que la structure carbonée exerce une influence considérable sur l'aptitude des β -aminocétone à donner la réaction de désaminométhylation. Ainsi dans nos conditions expérimentales, les β -aminoalcoyl cétones ne donnent pas la réaction de désaminométhylation, alors que certaines β -aminophényl cétones conduisent à cette réaction. De plus, la comparaison des résultats obtenus à partir des composés (I) (II) et (III) montre l'influence, sur cette réaction, de la nature du radical R' (H , CH_3 , C_6H_5) porté par le carbone α .

En conclusion, ces résultats montrent que la présence du groupement $CO - C_6H_5$ est une condition indispensable mais insuffisante pour que la réaction de désaminométhylation se manifeste du moins dans les conditions que nous avons adoptées. Ils montrent, en outre, que les β -aminocétone étudiées se comportent d'une façon analogue vis-à-vis de la diéthylamine et de son chlorhydrate.

B. Influence de la nature du groupement aminé de la β -aminocétone. — Nous avons étudié cette influence dans le cas des β -aminocétone dérivées de la désoxybenzoïne. Nous avons choisi ce groupe de composés parce qu'il a été montré⁽²¹⁾ que la β -anilino-cétone (IV) donne lieu dans certaines conditions à la réaction de désaminométhylation. Or, comme nous l'avons indiqué plus haut, la β -diéthylaminocétone (III) ne conduit pas à cette coupure. La différence de comportement des composés (III) et (IV) indiquait que l'aptitude des β -aminocétone à donner la réaction de désaminométhylation pouvait être influencée par la nature du groupement aminé. Il nous a donc paru intéressant d'approfondir cette question.

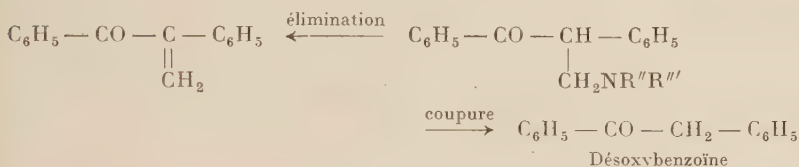
Nous avons étudié le comportement des β -aminocétone (III) (IV) et (V) (qui ne diffèrent que par la nature de la fonction amine), vis-à-vis des amines, des chlorhydrates d'amines et enfin vis-à-vis de l'acide chlorhydrique dilué :



(21) J. MATTI et P. RAYNAUD, *Comptes Rendus*, 1953, **236**, 2253.

Dans le cas de l'action de l'acide chlorhydrique sur ces β -aminocétone, le réactif est toujours le même et la différence observée dans les résultats ne peut être attribuée qu'à l'influence exercée par la nature du groupement aminé de la β -aminocétone. Par contre, lors de l'étude de l'action des amines ou de leurs chlorhydrates, deux facteurs varient simultanément : la nature du réactif et la nature du groupement aminé. Afin d'éviter les réactions d'échange d'amine entre le réactif et la β -aminocétone, nous avons pris comme réactif aminé celui dont les radicaux substituants sont identiques à ceux du groupement aminé du composé envisagé.

1. Action des amines sur les β -aminocétone (III) (IV) et (V). — Nous avons constaté que les bases de Mannich (III) (IV) et (V) conduisent sous l'action des amines correspondantes, soit à une réaction d'élimination, soit à une réaction de coupure :



Dans certains cas, la cétone α -éthylénique résultant de la réaction d'élimination, se transforme en son dimère déjà décrit (22). Nos résultats sont consignés dans le tableau II.

On voit que seule l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne (V) donne la réaction de désaminométhylation alors que la réaction d'élimination n'a pas lieu.

Le fait que seulement 50 p. 100 de β -aminocétone (V) aient été transformés par action de la pipéridine pouvait être dû soit à ce que la réaction n'était pas terminée soit à ce que la réaction de désaminométhylation est un équilibre. En modifiant le temps de chauffage, nous avons montré que la réaction de désaminométhylation est un équilibre, et que cet équilibre est atteint dans nos conditions et dans le cas du composé (V) au bout de 12 heures environ de chauffage. Le mélange en équilibre contient 50 p. 100 de β -aminocétone (V) et 50 p. 100 désoxybenzoïne (tableau III, éthanol).

Ce résultat nous a incitée à examiner l'influence du solvant sur la position de cet équilibre. En effectuant la même réaction dans le toluène nous avons montré que la position de l'équilibre dépend de la nature du solvant (voir tableau III).

(22) J. MATTI et P. RAYNAUD, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 603.

TABLEAU II

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''' \end{array}$		Temps de réaction 12 heures Solvant $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (à reflux)	
$-\text{NR}''\text{R}'''$	N°	Réactif (3 mol)	Produits isolés
$-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	III	$\text{HN} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	α -phényl acrylophénone. 90 p. 100 β -aminocétone III.
$-\text{HN} - \text{C}_6\text{H}_5$	IV	$\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	80 p. 100 de dimère. β -aminocétone IV (traces).
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	V	$\text{H} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	50 p. 100 désoxybenzoïne ⁽²³⁾ . 50 p. 100 β -aminocétone V.

TABLEAU III

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \end{array}$		pipéridine 3 mol.	
Temps de réaction	Éthanol (reflux)	Toluène (reflux)	
6 heures	30 p. 100 désoxybenzoïne	—	
12 »	50 p. 100 »	30 p. 100 désoxybenzoïne.	
24 »	50 p. 100 »	30 p. 100 »	

2. Action des chlorhydrates d'amines sur les β -aminocétones (III) (IV) (V).

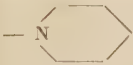
— Tout comme l'action des amines sur ces bases de Mannich, le chlorhydrate d'amine conduit, suivant la β -aminocétone, à deux produits différents : l' α -phényl acrylophénone (ou son dimère) par une réaction d'élimination et la désoxybenzoïne par une réaction de coupure.

⁽²³⁾ Cette réaction de coupure a été également constatée par D. TABER, E. I. BECKER et P. E. SPOERRI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 776.

Les résultats obtenus par action de trois molécules de réactif sur les composés (III) (IV) et (V) sont portés dans le tableau IV.

On voit que seule l' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne (IV) subit la réaction de coupure et que pour ce composé la réaction de désaminométhylation est totale.

TABLEAU IV

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$		Temps de réaction 12 heures Solvant $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (reflux)	
NR''R'''	N°	Réactif (3 mol)	Produits isolés
$- \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	III	$\text{HCl, HN} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	95 p. 100 β -aminocétone III.
$- \text{HN} - \text{C}_6\text{H}_5$	IV	$\text{HCl, H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	100 p. 100 désoxybenzoïne (*).
	V	$\text{HCl, HN} \begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ 	40 p. 100 dimère. 50 p. 100 β -aminocétone V.
(*) Cette réaction de coupure a déjà été constatée par Matti et Raynaud ⁽²¹⁾ .			

3. Action de l'acide chlorhydrique dilué. — Etant donné que le chlorhydrate d'aniline, qui est un réactif faiblement acide, est susceptible de provoquer la réaction de désaminométhylation, nous avons étudié le comportement de ces bases de Mannich vis-à-vis d'un acide plus fort. Nous avons choisi l'acide chlorhydrique parce qu'une des méthodes d'obtention des cétones α -éthyléniques (matières premières intervenant dans de nombreuses synthèses) consiste à chauffer les bases de Mannich avec cet acide. Il nous a donc paru utile d'examiner si l'acide chlorhydrique est susceptible de provoquer, dans certains cas, non seulement la réaction d'élimination, mais également la réaction de coupure. Pour effectuer cette étude, nous avons fait agir l'acide chlorhydrique aqueux sur les composés (III) (IV) et (V). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau V.

Ces résultats semblent indiquer qu'il n'est pas avantageux de se servir des β -aminocétones comportant un groupement aminé aromatique pour préparer les cétones α -éthyléniques.

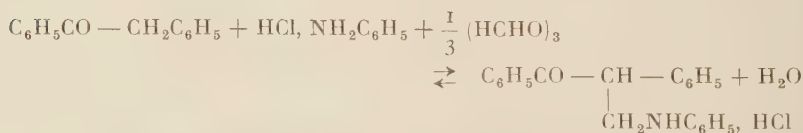
Il est intéressant de constater que seule l' α -N-anilinométhyl désoxy-

benzoïne subit la réaction de coupure tant par action du chlorhydrate d'aniline que par celle de l'acide chlorhydrique dilué. Cette dernière réaction de coupure a donc lieu dans des conditions qui sont voisines de celles préconisées pour la réaction de Mannich effectuée à l'aide du chlorhydrate d'amine, en présence de formol.

TABLEAU V

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}'''$	HCl (3 mol) solution à 1,5 p. 100 dans l'éthanol aqueux	Temps de réaction 12 heures
— NR''R'''	N°	Produits isolés
— N(C ₂ H ₅) ₂	III	15 p. 100 α -phényl-acrylophénone. 75 p. 100 β -aminocétone III.
— NHC ₆ H ₅	IV	38 p. 100 désoxybenzoïne. 30 p. 100 β -aminocétone IV, résines.
— N 	V	95 p. 100 β -aminocétone V.

En rapprochant ce résultat du fait que la réaction de Mannich échoue lorsque l'on tente de l'effectuer en faisant agir le chlorhydrate d'aniline et le formol sur la désoxybenzoïne, nous étions amenée à nous demander si cet échec n'était pas dû à la position de l'équilibre :



On voit, d'après cet équilibre, que notre supposition n'est valable qu'à la condition que l'action d'une molécule d'eau sur le chlorhydrate de la β -aminocétone IV conduise à la désoxybenzoïne de coupure. L'expérience a pleinement confirmé cette hypothèse. En effet, l'obtention dans ces conditions de 86 p. 100 de désoxybenzoïne (*) indique que dans ce cas la position de l'équilibre est telle que la réaction de Mannich échoue.

(*) Nous n'avons isolé que 86 p. 100 de désoxybenzoïne en raison d'une résinification notable qui se produit lors de cette réaction.

En résumé, les expériences relatives à l'action des réactifs acides et tout particulièrement à l'action de l'acide chlorhydrique sur les β -aminocétone montrent que la nature du groupement aminé de la base de Mannich influence considérablement l'aptitude de celle-ci à donner la réaction de désaminométhylation (réaction inverse de Mannich).

C. Influence du milieu réactionnel. — Si nous confrontons les résultats obtenus par action des amines (milieu basique) et par action des chlorhydrates d'amines ou de l'acide chlorhydrique dilué (milieu acide) nous voyons que le composé V ne donne la réaction de désaminométhylation qu'en milieu basique alors que le composé IV ne donne cette réaction de coupure qu'en milieu acide.

Afin d'approfondir le rôle incombant à la nature du milieu réactionnel, nous avons fait agir sur chacune des trois β -aminocétone dérivées de la désoxybenzoïne (III, IV et V) différentes amines et leurs chlorhydrates.

Comme le tableau VI l'indique, nous avons mis en évidence trois réactions différentes : la réaction d'échange d'amine entre le réactif et la β -aminocétone de départ, la réaction de désaminométhylation conduisant à la désoxybenzoïne et la réaction d'élimination.

La réaction d'échange d'amine entre le réactif et la β -aminocétone a souvent été constatée ⁽²⁴⁾ à ⁽³⁰⁾. Cependant, ce n'est que sur les β -aminonitroalcanes que cette réaction a été étudiée systématiquement. Il a été montré ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ qu'une amine aromatique donne toujours, dans cette série, une réaction d'échange avec la fonction amine lorsque celle-ci est aliphatique.

Nos résultats montrent que dans les bases de Mannich il n'y a pas toujours échange d'amine entre la β -aminocétone et l'aniline du milieu réactionnel et ceci malgré la présence d'un excès de réactif. Au contraire, le tableau VI indique que la β -aminocétone IV (anilino) donne une réaction d'échange avec la pipéridine. Ainsi il semblerait que cette réaction d'échange a lieu lorsque la nouvelle β -aminocétone formée est dans un système plus stable que le système de départ.

Quant à la réaction de désaminométhylation que nous avons observée dans ces conditions, les résultats déjà décrits dans l'alinéa B permettent d'affirmer que dans presque tous les cas, elle est consécutive à une

⁽²⁴⁾ N. H. CROMWELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 837.

⁽²⁵⁾ H. R. SNYDER et J. H. BREWSTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4230.

⁽²⁶⁾ H. R. SNYDER et J. H. BREWSTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1058.

⁽²⁷⁾ S. V. LIEBERMAN et E. WAGNER, *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 1001.

⁽²⁸⁾ H. HELLMANN, G. HALLMANN et F. LINGENS, *Ber.*, 1953, **86**, 1346.

⁽²⁹⁾ H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN et F. LINGENS, *Ber.*, 1954, **87**, 1690.

⁽³⁰⁾ H. HELLMANN et G. HASS, *Ber.*, 1957, **90**, 50.

⁽³¹⁾ A. CERF DE MAUNY, *Thèse Paris*, 1953.

⁽³²⁾ A. T. BLUMQUIST et T. H. SHELLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 147.

réaction d'échange d'amine entre le réactif et la β -aminocétone. Ainsi, par exemple, le composé III donne par action de la pipéridine le composé V qui lui, en présence de l'excès de pipéridine, conduit à la désoxybenzoïne de coupure.

TABLEAU VI

$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CO} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$		Temps de réaction 12 heures Solvant $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (reflux)
$-\text{NR}''\text{R}'''$	Réactif (3 mol)	Produits isolés
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ III	$\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	80 p. 100 dimère. β -aminocétone IV.
	$\text{HCl}, \text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	80 p. 100 désoxybenzoïne. Traces β -aminocétone IV.
	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \end{array}$	10 p. 100 désoxybenzoïne. 45 p. 100 β -aminocétone V. β -aminocétone III (?).
$-\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_5$ IV	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	80 p. 100 dimère. Traces β -aminocétone IV.
	$\text{HCl}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	80 p. 100 dimère. 10 p. 100 β -aminocétone IV,
	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \end{array}$	40 p. 100 désoxybenzoïne. 47 p. 100 β -aminocétone V.
$\begin{array}{c} \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \end{array}$ V	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	10 p. 100 dimère. 80 p. 100 β -aminocétone V.
	$\text{HCl}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	20 p. 100 dimère. 62 p. 100 β -aminocétone V.
	$\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	60 p. 100 désoxybenzoïne. 22 p. 100 β -aminocétone V (*).
	$\text{HCl}, \text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$	90 p. 100 désoxybenzoïne Trace β -aminocétone V
(*) Taber, Becker et Spoerri ⁽²³⁾ ont obtenu des résultats analogues.		

Il semble que cette explication soit valable pour tous les cas de désaminométhylation observés sauf pour un seul : le composé (V) soumis à l'action de l'aniline. Nous avons vu, en effet, que le composé (IV) qui résulterait d'un échange avec l'aniline du milieu réactionnel ne donne pas en présence de ce réactif la réaction de coupure. Donc, dans ce cas, il y aurait coupure directe de la β -aminocétone V par l'aniline du milieu réactionnel. Ce résultat est intéressant : il met en évidence l'influence de la nature du réactif aminé sur la réaction de désaminométhylation proprement dite.

Quant à la troisième réaction observée : la formation de cétones α -éthyléniques à partir des β -aminocétones, elle est connue depuis longtemps comme étant réversible⁽³³⁾. Le tableau VI indique que cette réaction est importante uniquement dans les cas où elle est suivie de la réaction irréversible de dimérisation. Il ressort de ces résultats que la présence dans la molécule de β -aminocétone du groupement anilino favorise la formation de dimère et ceci quel que soit le milieu (amine ou chlorhydrate d'amine). La formation de ce dimère est également importante lorsque le réactif est constitué par l'aniline ou son chlorhydrate. Ces derniers résultats peuvent être dus à un échange d'amine préalable. Cette réaction étant en dehors du sujet que nous étudions, nous ne rechercherons pas les causes susceptibles de favoriser la dimérisation.

Les conclusions expérimentales que nous pouvons tirer de cette première partie sont les suivantes : la réaction de désaminométhylation est influencée par deux facteurs : la structure de la β -aminocétone et la nature du milieu réactionnel.

DEUXIÈME PARTIE

DÉSAMINOMÉTHYLATION. PROCESSUS INVERSE DE LA RÉACTION DE MANNICH

Les résultats décrits dans la première partie de cet exposé indiquent que dans certaines conditions de structure et de milieu, les bases de Mannich donnent la réaction de désaminométhylation. Dans ce qui suit, nous allons montrer que la réaction de désaminométhylation est toujours la réaction inverse de celle de Mannich. Autrement dit, que la réaction de Mannich est en équilibre.

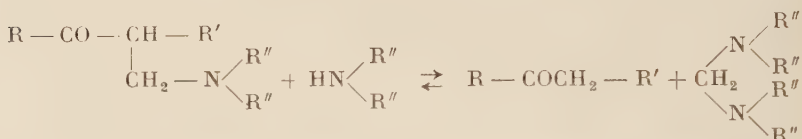
(33) F. F. BLICKE, *Organic Reactions*, 1942, 4, 303.

Nous allons examiner successivement le cas où la réaction de désaminométhylation a lieu en milieu basique et ensuite le cas où cette réaction est effectuée en milieu acide.

CHAPITRE PREMIER

Réversibilité de la réaction de Mannich en milieu basique.

Nous avons montré dans les chapitres précédents que certaines β -aminocétones subissent par action des amines secondaires la réaction de désaminométhylation que nous avons supposé être la réaction inverse de Mannich :



Pour démontrer avec rigueur que cette réaction de coupure est une conséquence de la réversibilité de la réaction de Mannich, il était indispensable que les cétones ainsi obtenues soient susceptibles de réagir avec les méthylène *bis*-amines pour conduire aux β -aminocétones correspondantes. En liaison avec les résultats précédents, nous avons donc tenté d'aminoalcoyler la désoxybenzoïne et la propiophénone par les méthylène *bis*-amines.

Pour chacune des réactions, nous avons utilisé des quantités stœchiométriques de réactifs et le temps de réaction a été prolongé jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. Par conséquent, les rendements indiqués dans le tableau VII suivant correspondent, en réalité, à la proportion de β -aminocétone existant à l'équilibre.

Il s'avère que, contrairement à ce qui est généralement admis, les méthylène *bis*-amines sont de bons agents d'aminoalcoylation (*). Le succès de cette méthode d'aminoalcoylation nous donne, en outre, un moyen rigoureux de déterminer la position de l'équilibre. En effet, nous avons pu le faire de deux façons : par la réaction d'aminoalcoylation et par la réaction de désaminométhylation. Si tel est le cas, nous devons trouver à partir de ces deux réactions en équilibre la même constante K.

(*) En effet, différents auteurs considèrent qu'il n'est pas possible d'aminoalcoyler avec les méthylène *bis*-amines (F. F. BLICKE, *Organic Reactions*, 1942, 1, 303 ; H. CERF DE MAUNY, *Thèse Paris*, 1933).

TABLEAU VII

$$R-CO-CH_2-R' + \begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \diagdown N \diagup \end{array} \begin{array}{c} R'' \\ R'' \\ R'' \\ R'' \end{array} \rightleftharpoons R-CO-\underset{\begin{array}{c} | \\ CH_2N \begin{array}{c} \diagup R'' \\ \diagdown R'' \end{array} \end{array}}{CH-R'} + NH \begin{array}{c} \diagup R'' \\ \diagdown R'' \end{array}$$

Cétone	$-N \begin{array}{c} \diagup R'' \\ \diagdown R'' \end{array}$	Solvant reflux	Temps de réaction	Base de Mannich p. 100
Propiophénone $R = C_6H_5$ $R' = CH_3$	$-N(C_2H_5)_2$	toluène	48 heures	25
	$-N(C_2H_5)_2$	éthanol	12 heures	52
	$-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	éthanol	12 heures	0
Désoxybenzoïne $R = R' = C_6H_5$	$-N(C_2H_5)_2$	toluène	12 heures	65 (*)
	$-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	toluène	48 heures	82
	$-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	éthanol	12 heures	90

(*) Dans ce cas particulier, nous avons isolé la cétone α -éthylénique. Ce dernier composé provient de la désamination de la base de Mannich.

Nous avons porté dans le tableau VIII les résultats relatifs au composé (V). Les expériences *a* et *c* correspondent à la désaminométhylation du composé (V), les expériences *b* et *d* rendent compte de l'aminométhylation de la désoxybenzoïne par le méthylène bis-pipéridine. Ces deux séries d'expériences ont été effectuées dans deux solvants de pouvoir ionisant très différent : l'éthanol et le toluène. Signalons que le temps de contact a été prolongé, dans chaque cas, jusqu'à ce que la composition du milieu réactionnel n'évolue plus.

Si la constante d'équilibre, calculée lorsque les deux réactions, désaminométhylation *c* et aminométhylation *d* sont effectuées dans le toluène est satisfaisante, le calcul de cette constante d'équilibre, lors-

TABLEAU VIII

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \underset{\text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}}{\text{CH}} - \text{C}_6\text{H}_5 + \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \rightleftharpoons \text{C}_6\text{H}_5\text{CO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 + \text{CH}_2 \left[- \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \right]_2$					
A		B	C		D
Expé- rience	Solvant (****) et temps de réaction	Réactif utilisé (*)	Produits isolés à l'équilibre A p. 100 C p. 100		K (**)
a	Éthanol 12 heures	B (3 mol)	50	50	5
b	Éthanol 12 heures	D (1 mol)	90	10	81
c	Toluène 12 heures	B (3 mol)	70	30	21
d	Toluène 48 heures (***)	D (1 mol)	82	18	21

(*) Proportion de réactif utilisé pour une molécule, soit de β -aminocétone — expériences a et c — soit de désoxybenzoïne, expériences b et d.

(**) La constante d'équilibre est définie par $K = \frac{[A] \cdot [B]}{[C] \cdot [D]}$. La valeur calculée n'est qu'approximative, les rendements étant déterminés avec une précision de ± 5 p. 100.

(***) En 12 heures de réaction, nous avons isolé 40 p. 100 de β -aminocétone (V).

(****) Solvant à reflux.

que ces réactions sont effectuées dans l'éthanol, conduit à des résultats aberrants. Il semble, d'après ces résultats, que l'éthanol intervient comme réactif tant dans l'aminométhylation de la désoxybenzoïne que dans la désaminométhylation de la β -aminocétone (V) ainsi obtenue.

Etant donné que les méthylène bis-amines sont des composés du type « pseudo-base » ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾, ils sont de ce fait susceptibles de réagir avec les éléments électrophiles du milieu réactionnel ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾. En

⁽³⁴⁾ A. HANTZSCH et M. KALB, *Ber.*, 1899, **32**, 3109.

⁽³⁵⁾ G. M. ROBINSON et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 1, 532.

⁽³⁶⁾ H. R. SNYDER et F. J. PILGRIM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3770.

⁽³⁷⁾ H. R. SNYDER et E. L. ELIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1703 et 4233.

⁽³⁸⁾ H. HELLMANN, 14^e Congrès International de Chimie pure et appliquée, 1955, résumé n° 575.

⁽³⁹⁾ H. HELLMANN et E. FOLZ, *Ber.*, 1955, **88**, 1944.

présence d'éthanol, ces composés doivent être en équilibre avec l' α -alcoylamine ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾ et peut-être même avec le diéthoxyméthane $\text{CH}_2[(\text{OC}_2\text{H}_5)]_2$. Il est possible que l'excès (deux molécules) de pipéridine lors de la désaminométhylation, excès qui n'existe plus lorsque nous effectuons l'aminoalcoylation (tableau VIII), influence les équilibres successifs entre ces différents composés du type « pseudo-base ». Peut-être ce facteur est-il suffisamment important pour expliquer la différence énorme observée entre les constantes d'équilibre.

Nous ne pouvons, manquant de données suffisantes, apporter une explication plus satisfaisante à ce phénomène.

Cet ensemble de faits décrits nous permet toutefois de conclure que, en milieu alcalin, la réaction de Mannich est un processus réversible.

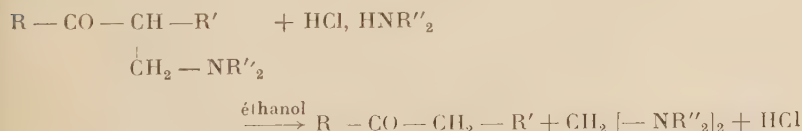
CHAPITRE II

Réversibilité de la réaction de Mannich en milieu acide.

Bien que la réaction de Mannich, effectuée dans les conditions préconisées par cet auteur, soit toujours accompagnée de la formation d'une molécule d'eau :



nous pouvons affirmer cependant, que la réaction de coupure que nous avons constatée lors de l'action des chlorhydrates d'amines en solution éthanolique anhydre sur les β -aminocétones (schéma ci-dessous) est la réaction inverse de celle de Mannich (*) :

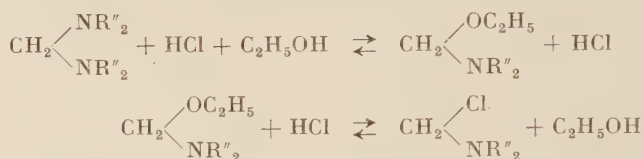


⁽⁴⁰⁾ A. T. STEWART et C. H. HAUSER, *J. Am. Chem.*, 1955, **77**, 1098.

⁽⁴¹⁾ H. HELLMANN et G. OPTIZ, *Ann.*, 1957, **605**, 141.

(*) Nous avons évité la présence d'eau, afin qu'il n'y ait pas d'ambiguïté sur l'entité qui conduit à la cétone de coupure. En effet, en présence d'eau, ce dernier composé pourrait provenir d'une réaction inverse de l'hydroxyalcoylation à partir du β -cétol formé dans le milieu réactionnel (F. H. WEITHEIMER et H. COHEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **60**, 91).

En effet, cette réaction conduit, d'une part, à la cétone de coupure et d'autre part, à un produit aminé qui peut être soit la méthylène *bis*-amine, soit dans nos conditions expérimentales, un autre dérivé aminé de l'aldéhyde formique. Or, on sait que tous ces composés sont convertibles les uns dans les autres en milieu acide et sont tous des agents d'aminoalcoylation ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾.



Ainsi, tout comme la désaminométhylation résultant de l'action de l'acide chlorhydrique dilué (1^{re} partie, B-3°), la coupure des β -aminocétones provoquée par les chlorhydrates d'amines est la réaction inverse de celle de Mannich.

Il s'ensuit donc, que la réaction de Mannich effectuée dans les conditions classiques (formol et chlorhydrate d'amine) est une réaction réversible.

Nous venons de développer des arguments qui mettent en évidence que la réaction de Mannich est réversible tant en milieu basique qu'en milieu acide. Dans ces conditions, comment expliquer que toutes les β -aminocétones étudiées n'aient pas conduit à la réaction de désaminométhylation ?

Parmi les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer ce résultat celle qui est le plus conforme aux faits observés est que la β -aminocétone appartient, dans ce cas, à un système plus stable que le système comportant les produits de coupure. La possibilité de provoquer la réaction de désaminométhylation en déplaçant l'équilibre, même lorsque sa position est très en défaveur du système comportant la cétone de coupure, est en accord avec cette hypothèse. Ce déplacement de l'équilibre « latent » peut, par exemple, résulter de l'engagement de la cétone de coupure dans une réaction irréversible. Un tel déplacement a en effet été mis en évidence par Kermack et Muir ⁽⁴⁵⁾. Ces auteurs ont constaté que le chlorhydrate de pipéridino-1 méthyl-2 butanone-3 mis en présence de soude 10 N et d'orthoaminobenzaldéhyde pendant 3 jours à 37° conduit à la diméthyl-2-3 quinoléine. Ils ont admis que ce dernier produit provient de la condensation de l'orthoaminobenzaldéhyde avec l'éthyl méthyl cétone (voie 2) résultant de la coupure de la β -aminocétone par une réaction inverse de l'aminoalcoylation.

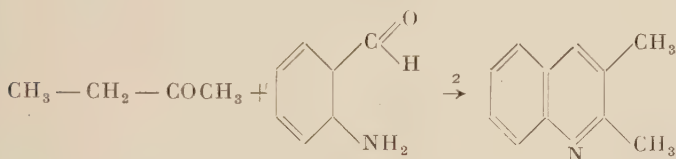
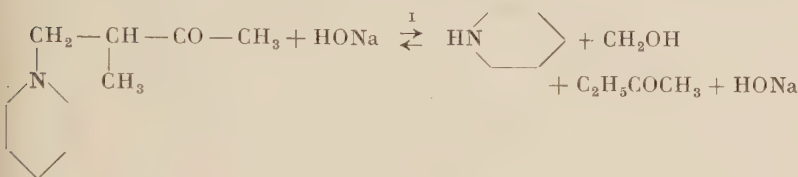
⁽⁴²⁾ C. M. MACLEOD et G. M. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1921, **119**, 11, 1470.

⁽⁴³⁾ A. T. STEWART et C. H. HAUSER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 1098.

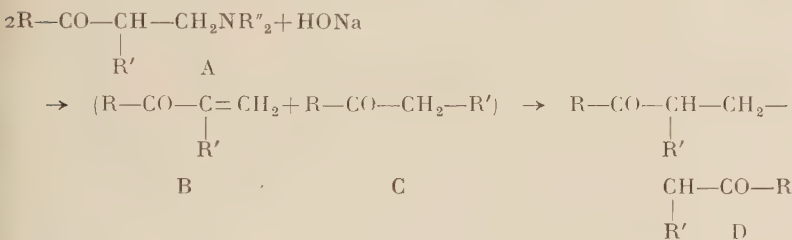
⁽⁴⁴⁾ H. HELLMANN et G. OPITZ, *Ber.*, 1956, **89**, 81.

⁽⁴⁵⁾ W. O. KERMACK et W. MUIR, *J. Chem. Soc.*, 1931, 3089.

En faisant agir la soude sur cette même β -aminocétone dans les conditions (température, solvant) adoptées par les auteurs précités, mais en absence d'orthoaminobenzaldéhyde, nous n'avons pas constaté la réaction de désaminométhylation; ceci indique que l'orthoaminobenzaldéhyde rend décelable l'existence de l'équilibre ⁽¹⁾ en engageant l'éthyl méthyl cétone dans une réaction irréversible ⁽²⁾ :



Il est également probable que la réaction suivante :



constatée par différents auteurs ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ est une conséquence du déplacement de l'équilibre. La cétone α -éthylénique B (provenant de la désamination du composé A) en réagissant sur la cétone de coupure C par une réaction de Michael, déplacerait à l'équilibre pour conduire au composé D.

Ces exemples montrent que la réaction de désaminométhylation peut être mise en évidence même lorsque la position de l'équilibre est en faveur de la β -aminocétone, en imposant à cet équilibre un déplacement continuels vers les produits de coupure.

Toutes ces données suggèrent que les β -aminocétones sont toujours au moins en équilibre « latent » avec les produits de coupure. La posi-

(46) J. DECOMBE, *Comptes Rendus*, **196**, 866.

(47) J. DECOMBE, *Comptes Rendus*, **197**, 258.

(48) Ch. E. DALGLIESH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1697.

tion de cet équilibre peut, dans certains cas au moins, être une des causes de l'échec de la réaction de Mannich.

Il est à noter toutefois que, lorsque l'aminoalcoylation d'un composé est impossible dans les conditions de la réaction de Mannich, ce résultat ne doit pas toujours être attribué au fait que l'équilibre est en défaveur de la β -aminocétone. En effet, il a été montré ⁽⁴⁹⁾ à ⁽⁵¹⁾ que certaines cétones méthylées α -trisubstituées dont le centre réactionnel (groupement méthyle) est encombré stériquement ne conduisent pas à la réaction de Mannich (⁵⁰). C'est également à l'encombrement stérique que l'on peut attribuer les mauvais rendements en certaines bases de Mannich obtenus par différents auteurs ⁽⁵²⁾ à ⁽⁵⁶⁾.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION DES MÉCANISMES DE DÉSAMINOMÉTHYLATION ET DE LA RÉACTION DE MANNICH

Nous venons de voir que la réaction de désaminométhylation résultant de l'action des réactifs aminés sur les β -aminocétones est la réaction inverse de celle de Mannich. Nous nous sommes demandé par quels mécanismes s'effectuait cette réaction de coupure. Etant donné que dans une réaction s'effectuant par une voie réversible l'état de transition de la réaction directe est le même que celui de la réaction inverse (principe de la réversibilité microscopique), nous avons été amenée à

⁽⁴⁹⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 497.

⁽⁵⁰⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, H. RIVIÈRE-LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *Comptes Rendus*, 1956, **242**, 1735.

⁽⁵¹⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, H. RIVIÈRE-LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *16^e Congrès de Chimie pure et appliquée*, Paris, 1957, résumé p. 125.

(*) Ces bases de Mannich qui peuvent être préparées par l'intermédiaire des énolates halogénomagnésiens (Charpentier-Morize, Rivière-Larramona et Tchoubar ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾) sont stables en milieu acide. Donc l'échec de l'aminoalcoylation effectuée dans les conditions classiques n'est pas dû à la position de l'équilibre.

⁽⁵²⁾ C. MANNICH et W. HAF, *Arch. Pharm.*, 1927, **265**, 589.

⁽⁵³⁾ Ch. MAYER, *Thèse Faculté des Sciences de Paris*, 1939, Série A, n° 397, n° d'ordre 421.

⁽⁵⁴⁾ H. E. ZAUGG, M. FRIEFELDER et B. W. HARROW, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 1191.

⁽⁵⁵⁾ J. B. BICKING, E. M. SCHULTZ et J. M. SPRAGUE, *Abstracts 122nd Meeting Am. Chem. Soc.*, 14.L.

⁽⁵⁶⁾ L. KATZ et L. S. KARGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4085.

examiner les divers mécanismes proposés par les auteurs pour la réaction de Mannich (*).

Jusqu'à présent, les auteurs n'ont pas pris en considération la réversibilité de la réaction de Mannich; nous examinerons les différents mécanismes proposés et les discuterons, d'une part, en fonction de la réversibilité observée et, d'autre part, en fonction des conditions opératoires utilisées.

Les mécanismes de la réaction de Mannich ne seront envisagés dans la discussion que dans la mesure où ils seront susceptibles d'apporter des renseignements sur les mécanismes de la réaction de désaminométhylation. C'est pour cette raison, que nous ne nous étendrons pas sur le problème que se sont posé de nombreux auteurs ⁽⁵⁸⁾ à ⁽⁶²⁾, à savoir si l'aminocalcylolation est un second stade de la réaction de Knœvenagel ⁽⁶³⁾ à ⁽⁶⁵⁾. Nous avons montré, en effet, que la réaction de désaminométhylation réalisée dans les conditions du présent travail ne s'effectue par l'intermédiaire ni de la cétone α -éthylénique ni de la β -hydroxycétone.

CHAPITRE PREMIER

Mécanismes de la réaction de désaminométhylation en milieu basique.

Notre travail concernant l'étude de la désaminométhylation en milieu basique étant plus complet que l'étude de cette réaction en milieu acide, nous nous arrêterons plus longuement sur les mécanismes de cette première réaction. Nous ne considérerons dans cette discussion que les cas

(*) Le principe de la réversibilité microscopique ne peut être appliqué avec rigueur que si les conditions adoptées pour la réaction directe sont *identiques* à celles adoptées pour provoquer la réaction inverse. Nous avons effectué la réaction de désaminométhylation en utilisant un excès d'amine (2 mol). Aussi l'application du principe de la réversibilité microscopique à la réaction inverse correspondante : aminométhylation effectuée sans excès de réactif ne sera qu'une approximation.

⁽⁵⁷⁾ HOPE et R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1911, **99**, 2115.

⁽⁵⁸⁾ W. M. RODIGNOW et E. A. POSTOVSKAJA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 841.

⁽⁵⁹⁾ K. BOBENDORF et G. KORALEWY, *Arch. Pharm.*, 1933, **271**, 191.

⁽⁶⁰⁾ Ch. E. DALGLIESH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1697.

⁽⁶¹⁾ K. BOBENDORF et H. RAAF, *Ann.*, 1955, **592**, 26.

⁽⁶²⁾ J. HINE, *Physical Organic chemistry*. McGraw Hill, Londres, 1956, 256.

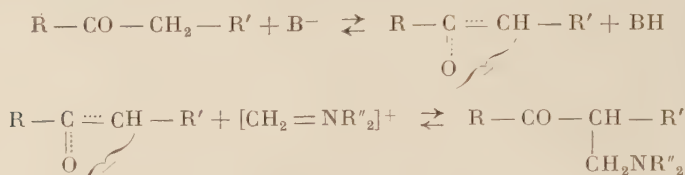
⁽⁶³⁾ E. KNOEVENAGEL, *Ann.*, 1894, **281**, 25.

⁽⁶⁴⁾ E. KNOEVENAGEL, *Ber.*, 1904, **37**, 4461.

⁽⁶⁵⁾ C. K. GOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chem.* Cornell University Press Ithaca, 1953, 685.

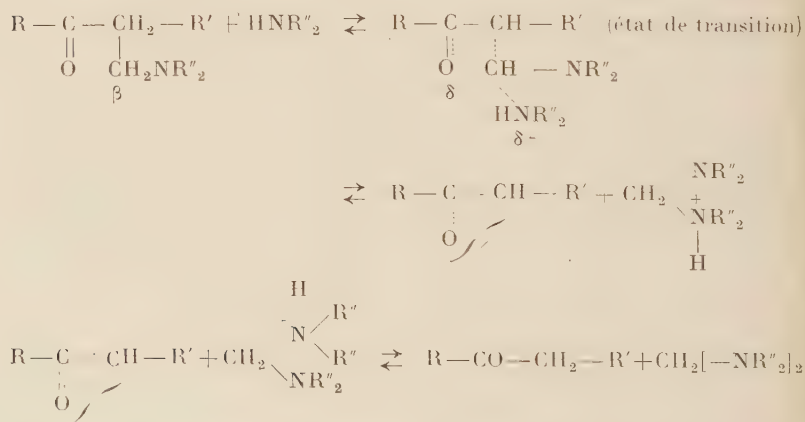
où les réactions (aminométhylation et désaminométhylation) sont effectuées dans le toluène; dans ces conditions, il n'existe pas d'ambiguïté sur la structure du réactif (voir deuxième partie, chapitre premier).

En 1949, Lieberman et Wagner ⁽⁶⁶⁾ ont proposé pour l'aminocalcoylation en milieu basique le schéma suivant :



Si nous appliquons à ce mécanisme le principe de la réversibilité microscopique, nous voyons que la désaminométhylation résulterait d'une dissociation spontanée de la β -aminocétone en ion énolate-carbéniat et en ion immonium. Or, dans le toluène, qui est un solvant peu ionisant, cette dissociation en ions semble peu probable.

L'autre mécanisme de la coupure des β -aminocétones par les amines, analogue à celui proposé par Taber, Becker et Spoerri ⁽⁶⁷⁾ est le suivant :



D'après ce processus, l'amine avec son doublet libre jouerait le rôle de solvant polaire et faciliterait ainsi le développement des charges dans l'état de transition. Dans ces conditions, la réaction de désaminométhylation s'effectuerait par une attaque de carbone β par le réactif. Il s'ensuit que l'aminocalcoylation des cétones par les méthylène bis-

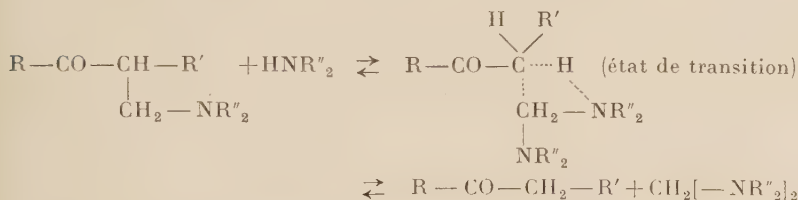
⁽⁶⁶⁾ S. V. LIEBERMANN et E. WAGNER, *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 1001.

⁽⁶⁷⁾ D. TABER, E. I. BECKER et P. E. SPOERRI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 776.

amines résulterait de l'union de l'ion énolate-carbéniate et de la méthylène bis-amine dont une fonction amine est salifiée.

Ce mécanisme, tout en étant plus satisfaisant que celui proposé par Lieberman et Wagner est cependant discutable pour les réactions ayant lieu dans le toluène. Il implique, en effet, la formation de particules chargées.

Etant donné le milieu peu ionisant dans lequel ces deux réactions — aminométhylation et désaminométhylation — ont été effectuées, il est tentant de représenter ce processus réversible par un schéma qui n'implique pas la formation de charges :



Un tel processus impliquant le passage par un cycle à quatre éléments se rapproche de ceux proposés pour les réactions d'échange isotopique hydrogène-deutérium pour l'eau, pour l'alcool et pour l'ammoniaque ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾.

Cependant, l'existence d'un mécanisme n'impliquant pas la formation intermédiaire de particules chargées n'exclut pas les mécanismes avancés d'une part par Taber, Becker et Spoerri ⁽⁶⁷⁾, et d'autre part par Liebermann et Wagner ⁽⁶⁶⁾. Nous pensons que dans d'autres conditions, ces mécanismes sont parfaitement valables. Ainsi, par exemple, Hellmann et Opitz ⁽⁷¹⁾ ont montré que l'aminoalcoylation de différentes cétones par des vinylogues d'aminométhylols n'avait lieu que si l'ion ammonium se formait intermédiairement.

Pour notre part, nous avons constaté que l'aminoalcoylation de différentes cétones par l'intermédiaire des α -aminonitriles n'a lieu qu'en présence de sels de métaux lourds (Ag ou Hg) ⁽⁷²⁾. Or ces sels qui sont des inducteurs de la liaison carbone-halogène ⁽⁷³⁾ à ⁽⁷⁵⁾ le sont vraisemblablement de la liaison C — CN. Ces résultats montrent donc que, pour ce

⁽⁶⁸⁾ Voir réf. 62, pp. 195-196.

⁽⁶⁹⁾ A. I. BRODSKY, Zh. Obshch. et Khim., 1954, **24**, 413 (*J. Gen. Chem. USSR*, 1954, **24**, 421).

⁽⁷⁰⁾ C. G. SWAIN et M. M. LABES, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1084.

⁽⁷¹⁾ H. HELLMANN et G. OPITZ, *Ann.*, 1957, **605**, 141.

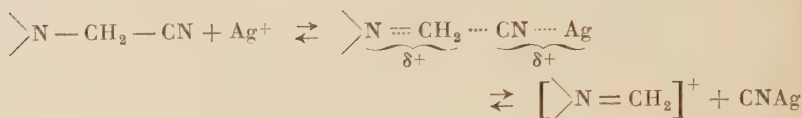
⁽⁷²⁾ H. LARRAMONA, *Comptes Rendus*, 1955, **241**, 319.

⁽⁷³⁾ G. SENTER, *J. Chem. Soc.*, 1910, **97**, 1, 346.

⁽⁷⁴⁾ G. SENTER et W. PORTER, *J. Chem. Soc.*, 1911, 1049.

⁽⁷⁵⁾ B. TCHOUBAR, *Comptes Rendus*, 1952, **235**, 720.

réactif particulier, l'entité réagissante doit être sinon ionisée, du moins fortement polarisée.



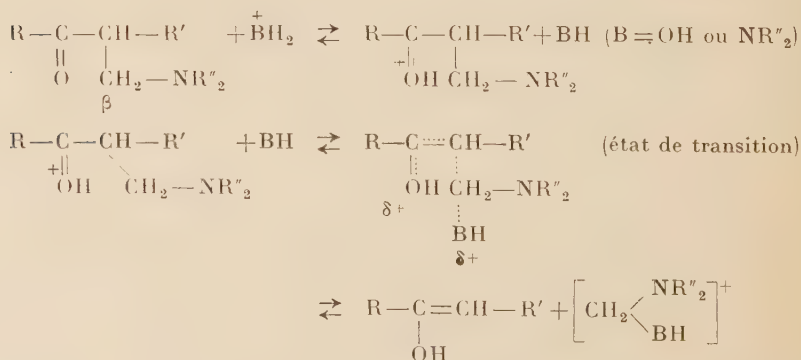
Tous ces faits tendent à montrer qu'en milieu basique, la réaction de désaminométhylation peut s'effectuer, suivant les conditions expérimentales, par plusieurs mécanismes.

CHAPITRE II

Mécanismes de la réaction de désaminométhylation en milieu acide.

Nous avons vu que la réaction inverse de Mannich en milieu acide peut être provoquée soit par l'acide chlorhydrique aqueux, soit par les chlorhydrates d'amine. Comme en milieu basique ionisant, le réactif (H_2O ou amine) peut soit intervenir, soit ne pas intervenir dans le stade de la coupure proprement dite. Nous examinerons successivement ces deux éventualités.

A. Le réactif intervient pour provoquer la coupure. — Lorsque la réaction inverse est provoquée par l'acide chlorhydrique dilué, ou par les chlorhydrates d'amine, un des mécanismes possibles est le suivant :



Ainsi, d'après le processus représenté ci-dessus, la réaction de dés-

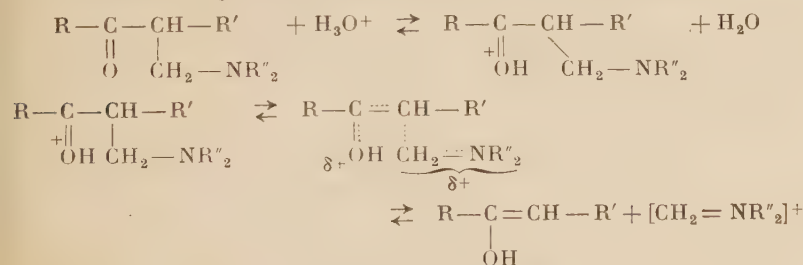
aminométhylation résulterait de l'attaque du type bimoléculaire du carbone en β de l'acide conjugué de la β -aminocétone (oxonium).

Cette attaque serait provoquée dans le premier cas par l'eau du milieu réactionnel et dans le deuxième par la base conjuguée de l'acide catalyseur c'est-à-dire par l'amine.

Si nous appliquons à ces deux processus analogues le principe de la réversibilité microscopique, nous voyons que la réaction de Mannich s'effectuant par l'union de l'entité réagissante et de l'énol intermédiaire se ferait par un mécanisme bimoléculaire.

Ce point de vue est en accord avec les conclusions générales tirées par Alexander et Underhill⁽⁷⁶⁾ sur le mécanisme de cette réaction. En effet, ces auteurs ont montré, par une étude cinétique de la condensation de l'acide éthylmalonique avec le formol et la diméthylamine, que cette réaction est globalement du troisième ordre et du premier ordre par rapport à chacun des réactifs. Ils ont montré, d'une part, que l'étape déterminant la vitesse est celle correspondant à la condensation de l'énol intermédiaire avec l'entité réagissante, et d'autre part, que cette dernière n'est pas totalement ionisée, en ion immonium, et ceci malgré un milieu très ionisant. Ce résultat appuie donc l'hypothèse que nous avons formulée, lors de l'étude des mécanismes de la réaction de Mannich en milieu basique (paragraphe précédent), à savoir que dans le toluène, la formation de l'ion immonium à partir de la méthylène bis-amine est peu probable.

B. Le réactif n'intervient pas pour provoquer la coupure. — L'autre schéma, susceptible de représenter la désaminométhylation des bases de Mannich par action des réactifs acides, est le suivant :



D'après ce mécanisme, la coupure des β -aminocétones s'effectuerait par une dissociation spontanée de l'acide conjugué de la β -aminocétone. Ce mécanisme implique également que la réaction de Mannich, en milieu acide, s'effectue par action de l'ion immonium sur l'énol. Bien que ce mécanisme ne soit pas valable dans le cas particulier de la condensation de Mannich effectuée sur l'acide éthylmalonique⁽⁷⁶⁾, il

(76) E. R. ALEXANDER et E. J. UNDERHILL, *J. Ann. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 4014.

n'est pas à rejeter. D'ailleurs il est proposé par divers auteurs ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾ ⁽⁷⁹⁾.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est impossible de déterminer par lequel de ces deux mécanismes s'effectue la désaminométhylation en milieu acide des β -aminocétone étudiées.

En conclusion de cette discussion sur les mécanismes de la réaction de désaminométhylation (*), nous avons vu qu'il est possible d'envisager que cette réaction s'effectue tant en milieu acide qu'en milieu basique ionisant par deux mécanismes différents : soit par un mécanisme impliquant une dissociation de la β -aminocétone, soit par un mécanisme du type bimoléculaire.

QUATRIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

Remarques générales.

Nomenclature. — Pour les bases de Mannich dérivées de l'acétophénone, la propiophénone et la désoxybenzoïne, nous n'avons pas employé la nomenclature systématique (cf. *Bulletin de la Société Chimique*, 1957, p. 1). Nous avons employé une nomenclature plus usuelle ; nous disons par exemple α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne au lieu de diphényl-1-2 N pipéridino-3 propanone. Pour les autres composés, nous nous sommes efforcée d'employer la nomenclature systématique.

⁽⁷⁷⁾ M. H. S. DEWAR, *The Electronic Theory of Organic Chemistry*, Oxford, 1950, 138.

⁽⁷⁸⁾ C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Ithaca, 1953, 380.

⁽⁷⁹⁾ M. BALASUBRAMANIAN et V. BALAH, *Science and Culture (India)*, 1955, **21**, n° 8, 450.

⁽⁸⁰⁾ H. HELLMANN et G. OPITZ, *Ber.*, 1956, **89**, 81.

(*) Bien que la réaction de désaminométhylation soit en compétition avec la réaction d'échange d'amine et la réaction d'élimination, nous ne discuterons pas leurs mécanismes probables. En effet, la première réaction n'a été envisagée que dans la mesure où elle était susceptible de donner des renseignements relatifs à l'influence de la nature du réactif sur la désaminométhylation. Quant à la deuxième, elle est devenue plus ou moins importante selon la structure de la base de Mannich étudiée. C'est pour ces raisons que ces deux réactions n'ont pas fait l'objet de notre part d'une étude systématique. Il faudrait pour pouvoir discuter plus utilement de leurs mécanismes apporter des faits plus nombreux.

Constantes. — Sauf indications contraires, les points de fusion ont été pris sur un banc chauffant de Kofler ; ils sont corrigés.

A. — Techniques employées pour la préparation des bases de Mannich. — Lors de la description de chacune des bases de Mannich étudiée, nous décrirons en premier lieu la technique qui a donné les meilleurs résultats.

Méthode A. — Nous avons fait réagir ensemble le trioxyméthylène, la cétone et le chlorhydrate d'amine. Cette réaction a été effectuée dans l'éthanol à reflux pendant 12 heures. A la fin de la réaction, l'éthanol est chassé sous vide, les produits de la réaction sont acidifiés avec une solution de HCl à 10 p. 100, les fractions neutres sont épuisées à l'éther et lavées jusqu'à neutralité. Les eaux chlorhydriques contenant les fractions aminées sont alcalinisées (NaOH 10 p. 100), extraites à l'éther et lavées (H_2O).

Méthode B. — Cette méthode consiste à préparer les β -aminocétones par addition de l'amine secondaire sur la cétone α -éthylénique. La préparation de la cétone α -éthylénique sera décrite pour chacun des composés. Sur cette cétone α -éthylénique, on fait agir à froid pendant 48 heures une quantité équimoléculaire d'amine secondaire. Les fractions neutres sont séparées des fractions aminées de la même façon que celle décrite dans la méthode A.

Méthode C. — Cette méthode consiste à préparer les β -aminocétones par action des méthylène *bis* amines sur une cétone. Pour cette réaction, on opère en utilisant des quantités équimoléculaires de cétone et de méthylène *bis*-amine. La réaction est effectuée soit dans le toluène anhydre (reflux) soit dans l'éthanol anhydre (reflux). Le temps de réaction a été étudié pour chacun des composés envisagés.

B. — Technique employée pour la désaminométhylation des bases de Mannich. — Nous avons essayé de provoquer la désaminométhylation en faisant agir dans l'éthanol anhydre 3 molécules de réactif (amine ou son chlorhydrate) sur 1 molécule de β -aminocétone. La séparation des fractions neutres et des fractions aminées a été effectuée selon la technique décrite dans la méthode A. Pour provoquer la désaminométhylation à l'aide de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol aqueux, nous avons utilisé un grand excès de réactif (10 molécules d'eau, 3 de HCl) pour 1 molécule de β -aminocétone.

Description des composés. — Nous décrirons les composés suivant l'ordre que nous avons adopté dans le tableau I du chapitre premier de la première partie.

Échange d'amine entre la base de Mannich et l'amine du milieu réactionnel. — Pour effectuer cette réaction d'échange, nous avons fait agir un excès (3 mol) d'amine (ou son chlorhydrate) sur la β -aminocétone. Cette réaction a été effectuée dans l'éthanol anhydre, à la température de reflux du mélange pendant 12 heures.

CHAPITRE II

Préparation et désaminométhylation des bases de Mannich.

α -N-diéthylaminométhyl acétophénone (I) :

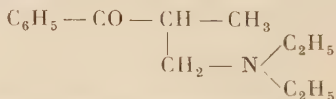


Préparation de l' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone. — *Méthode A.* — 60 g (0,5 mol) d'acétophénone, 20 g (0,22 mol) de trioxyméthylène, 56 g (0,51 mol) de chlorhydrate de diéthylamine (éthanol pour homogénéiser). Rendement : 64 g (62 p. 100). Chlorhydrate. F : 108° (81).

Désaminométhylation de l' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone. — a) *Action de la diéthylamine* : 4 g (0,019 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone sont chauffés pendant 12 heures avec 5,72 cm³ (0,057 mol) de diéthylamine, et 30 cm³ d'éthanol. On obtient 0,35 g (15 p. 100) d'acétophénone $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$. E₁₂ : 86°-87° semicarbazone. F : 214° identique à un échantillon authentique et 3,3 g (82 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone (chlorhydrate F : 108° identique au composé de départ).

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,00975 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone chauffés pendant 48 heures avec 3,15 g (0,0288 mol) de chlorhydrate de diéthylamine dans 15 cm³ d'éthanol conduisent à 0,37 g (32 p. 100) d'acétophénone $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$ (caractérisée de la même façon que précédemment), et à 1,3 g (65 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl acétophénone non transformée.

α -N-diéthylaminométhyl propiophénone (II) :



(81) F. F. BLICKE et J. H. BURKHALTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **40**, 451.

Préparation de l' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone. — *Méthode A.* — 60 g (0,45 mol) de propiophénone, 14 g (0,15 mol) de trioxyméthylène, 49 g (0,45 mol) de chlorhydrate de diéthylamine (éthanol pour homogénéiser) sont chauffés 12 heures à reflux. Rendement : 44,5 g (45 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone. E_d : 110°-112°. Chlorhydrate. F : 140° (Burckhalter et Fuson ⁽⁸²⁾) signalent F. : 150°).

Calc. pour $C_{14}H_{21}ON$, HCl : p. 100 : Cl, 13,8. — Tr. : 140.

Méthode B. — Sur 2 g (0,0136 mol) de méthylacrylophénone préparée selon la technique décrite ⁽⁸²⁾, on fait agir pendant 48 heures à froid 4,1 cm³ (0,04 mol) de diéthylamine. On obtient 1,24 g (42 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone et 0,95 g (52 p. 100) de propiophénone : semicarbazone. F : 179° identique à un échantillon authentique.

Méthode C. — Cette méthode consiste à préparer l' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone par action de la méthylène bis-diéthylamine sur la propiophénone.

Préparation de la méthylène bis-diéthylamine. — A 33 g (0,443 mol) d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100, refroidie à 0°, on ajoute lentement 97 g (1,33 mol) de diéthylamine. A la fin de l'addition, on ajoute 100 cm³ d'éther (pour faciliter le séchage) et met sur CO_3K_2 . Après 3 heures à la température ambiante, on décante la solution, sature avec du CO_3K_2 sec. Après 12 heures sur CO_3K_2 , on chasse l'éther, on distille. E_{760} : 165°-167° ⁽⁸³⁾.

Calc. pour $C_9H_{22}N_2$: P. M. 158. — Tr. : $2 \times 80 = 160$ (ClO_4H — CH_3COOH).

Action de la méthylène bis-diéthylamine sur la propiophénone. — a) Dans l'éthanol anhydre 4 g (0,0298 mol) de propiophénone, 4,8 g (0,0298 mol) de méthylène bis-diéthylamine, 30 cm³ d'éthanol à reflux pendant 12 heures. Rendement : 3,4 g (52 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone. On récupère 1,85 g (46 p. 100) de propiophénone.

b) Dans le toluène anhydre 2 g (0,0149 mol) de propiophénone, 2,4 g (0,0149 mol) de méthylène bis-diéthylamine sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans 15 cm³ de toluène anhydre. Rendement : 0,8 g (25 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone. On isole 1,5 g (75 p. 100) de propiophénone.

⁽⁸²⁾ J. H. BURCKHALTER et R. C. FUSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4185.

⁽⁸³⁾ L. HENRY, *Bull. Soc. Chim.*, 1895, **13**, n° 3, 158.

Nous avons, pour les deux expériences précédentes, étudié l'influence du temps de réaction sur le rendement en β -aminocétone. Nous avons constaté qu'après 48 heures de réaction, le rendement en β -aminocétone était toujours, aux erreurs d'expérience près, le même. Ce résultat indique que dans les deux cas, l'équilibre est atteint après 12 heures de réaction.

Désaminométhylation de l' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone —

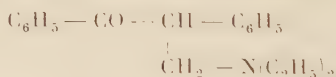
a) *Action de la diéthylamine* : 2 g (0,0092 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone; 2,78 cm³ (0,0272 mol) de diéthylamine sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans 15 cm³ d'éthanol anhydre. On obtient 0,93 g (75 p. 100) de propiophénone. E_{11} : 94°-94°5. Semicarbazone. F : 178°-179°; identique à un échantillon authentique.

b) *Action de la diéthylamine en absence de solvant* : 2 g (0,0092 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone, 2,78 cm³ (0,0276 mol) de diéthylamine anhydre sont laissés en contact pendant 3 jours à la température ambiante. On obtient 0,88 g (72 p. 100) de propiophénone caractérisée comme dans a.

c) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,0092 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone, 3 g (0,0274 mol) de chlorhydrate de diéthylamine sont chauffés à reflux pendant 48 heures dans 15 cm³ d'éthanol. On obtient 0,85 g (70 p. 100) de propiophénone caractérisée comme précédemment (a).

d) *Action de l'éthanol anhydre* : 2 g (0,0092 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl propiophénone sont chauffés à reflux pendant 48 heures dans l'éthanol anhydre. On récupère la totalité de la β -aminocétone de départ.

α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne (III) :



Préparation de l' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne. — *Méthode B.* — L' α -phényl acrylophénone a été préparée selon la méthode décrite par Matti et Raynaud⁽⁸⁴⁾ : 9 g (0,043 mol) d' α -phényl acrylophénone et 5 cm³ (0,048 mol) de diéthylamine sont laissés en contact pendant 48 heures à la température ambiante. Le produit est versé dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et la solution est épuisée à l'éther. On sépare ainsi l' α -phényl acrylophénone qui n'a pas réagi. Les eaux chlorhydriques sont alcalinisées (HONa à 10 p. 100) extraites à

(84) J. MATTI et P. RAYNAUD, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 603.

l'éther. L'éther est lavé (H_2O), chassé sous vide. Rendement : 8,5 g (70 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne. Chlorhydrate. F : 148° (⁸⁴).

Calc. pour $C_{19}H_{23}ON$, HCl : p. 100 : Cl, 11,15. — Tr. : 11,1.

Méthode C. — 4 g (0,020 mol) de désoxybenzoïne, 3,2 g (0,021 mol) de méthylène bis-diéthylamine (préparé selon la méthode v. p. 1301), 30 cm³ de toluène anhydre sont chauffés 12 heures à reflux. On isole 2,72 g (65 p. 100 d' α -phényl acrylophénone $C_6H_5CO-CH(C_6H_5)=CH_2$ (⁸⁴)). L' α -phényl acrylophénone provient de la désamination dans le milieu réactionnel de l' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne.

Méthode A. — 20 g (0,102 mol) de désoxybenzoïne, 3,5 g (0,039 mol) de trioxyméthylène, 11 g (0,10 mol) de chlorhydrate de diéthylamine sont dissous dans l'éthanol et chauffés à reflux pendant 12 heures. Rendement : 2 g (7 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne et 12 g (57 p. 100) d' α -phényl acrylophénone provenant de la désamination de l' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne.

Désaminométhylation de l' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne. — a) *Action de la diéthylamine* : 2 g (0,0071 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne ; 2,15 cm³ (0,021 mol) de diéthylamine, sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans 15 cm³ d'éthanol. On obtient des traces d' α -phényl acrylophénone et on récupère 1,8 g (90 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne. Chlorhydrate. F : 148° (bloc) identique à l'échantillon authentique.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,0071 mol) de α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne, 2,3 g (0,021 mol) de chlorhydrate de diéthylamine sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans 15 cm³ d'éthanol. On récupère 1,9 g (95 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne.

c) *Action de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol aqueux* : 2 g (0,0071 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne sont chauffés à reflux dans une solution formée de 10 cm³ d'acide chlorhydrique à 5 p. 100 et de 15 cm³ d'éthanol à 99 p. 100. On obtient 0,22 g (15 p. 100) d' α -phényl acrylophénone et 1,5 g (75 p. 100) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne.

Échange d'amine entre l' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne et l'amine du milieu réactionnel. — a) *Action de l'aniline à chaud* : 2 g (0,0071 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne, 2 cm³ (0,0213 mol) d'aniline, sont chauffés pendant 12 heures à reflux dans 15 cm³ d'éthanol. On obtient 1,18 g (80 p. 100) de dimère de l' α -phényl

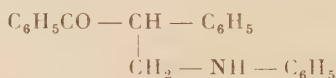
acrylophénone. F : 110°⁽⁸⁴⁾, et des traces d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne (IV). F : 105°⁽⁸⁵⁾, identique à l'échantillon authentique.

b) *Action de l'aniline à la température ambiante* : les mêmes proportions de composés que pour l'expérience précédente ont été abandonnées pendant 10 jours à la température ambiante. Nous avons isolé 10 p. 100 du dimère de l' α -phényl acrylophénone. F : 110° et 80 p. 100 de α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne (IV). F : 105°.

c) *Action du chlorhydrate d'aniline* : 2 g (0,0071 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne, 2,78 g (0,0214 mol) de chlorhydrate d'aniline sont chauffés pendant 12 heures à reflux dans 15 cm³ d'éthanol. On obtient 1,1 g (80 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52° (pas de dépression avec l'échantillon authentique) et des traces d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne (IV). F : 105°.

d) *Action de la pipéridine* : 1,5 g (0,0053 mol) d' α -N-diéthylaminométhyl désoxybenzoïne, 1,4 g (0,00165 mol) de pipéridine et 12 cm³ d'éthanol sont chauffés pendant 12 heures à reflux. On obtient 0,105 g (10 p. 100) de désoxybenzoïne, 0,7 g (45 p. 100) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. F : 90°⁽⁸⁴⁾ (⁽⁸⁶⁾) identique à un échantillon authentique. Les fractions aminées contenaient un autre composé que nous n'avons pas réussi à purifier et qui pourrait être la β -aminocétone de départ.

α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne (IV) :



Préparation de l' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne. — *Méthode B.* — 5 g (0,024 mol) d' α -phényl acrylophénone (dont le mode de préparation a été donné page 1302), 2,5 cm³ (0,026 mol) d'aniline sont laissés pendant 48 heures à la température ambiante. Rendement : 5,75 g (80 p. 100) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne. F : 105°⁽⁸⁵⁾.

Méthode A. — 20 g (0,102 mol) de désoxybenzoïne, 3,7 g (0,041 mol) de trioxyméthylène, 11,8 g (0,10 mol) de chlorhydrate d'aniline sont dissous dans de l'éthanol anhydre. On obtient la désoxybenzoïne de départ, et des résines qui résultent sûrement de la polycondensation du formol et de l'aniline (⁽⁸⁷⁾). Par conséquent, la réaction

(⁽⁸⁵⁾) J. MATTI et P. RAYNAUD, *Comptes Rendus*, 1953, **236**, 2156 et 2253.

(⁽⁸⁶⁾) D. TABER, E. I. BECKER et P. E. SPOERRI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 776.

(⁽⁸⁷⁾) W. S. YOUNG et E. C. WAGNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 854.

de Mannich ne s'est pas faite. Nous avons répété cette expérience dans les mêmes conditions mais en utilisant l'aniline au lieu de son chlorhydrate. Nous sommes arrivés au même résultat.

Désaminométhylation de l' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne. — a) *Action de l'aniline* : 2 g (0,0066 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne, 1,88 cm³ (0,0198 mol) d'aniline sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans l'éthanol (15 cm³). On obtient 1,1 g (80 p. 100) de dimère de l' α -phényl acrylophénone. F : 110° et des traces de β -aminocétone de départ. F : 105°.

b) *Action du chlorhydrate d'aniline* : 1 g (0,0033 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne ; 1,28 g (0,0099 mol) de chlorhydrate d'aniline et 8 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 12 heures. On obtient 0,65 g (100 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52°, identique à l'échantillon authentique.

c) *Action de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol aqueux* : 2 g (0,0066 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne, 30 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 p. 100, 15 cm³ d'éthanol à 99 p. 100 sont chauffés pendant 24 heures à reflux. On obtient 0,6 g (46 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52°. Les fractions aminées sont constituées par de la β -aminocétone de départ (30 p. 100) et par des résines qui résultent sûrement de la condensation de l'aniline sur le formol. Nous avons constaté que lorsque le temps de réaction est de 12 heures, le rendement en désoxybenzoïne de coupure est de 0,5 g (38 p. 100). Lorsque le temps de réaction est de 48 heures, nous obtenons 0,60 g (46 p. 100) de désoxybenzoïne, ce qui indique que l'équilibre est atteint au bout de 24 heures.

d) *Action de l'eau sur le chlorhydrate de l' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne* : 1,45 g (0,0043 mol) de chlorhydrate d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne, 0,78 cm³ (0,0043 mol) d'H₂O, 12 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 12 heures. On isole 0,72 g (86 p. 100) de désoxybenzoïne.

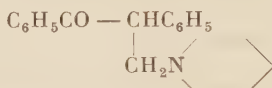
Échange d'amine entre l' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne et l'amine du milieu réactionnel. — a) *Action de la diéthylamine* : 1,5 g (0,005 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne, 1,1 g (0,015 mol) de diéthylamine sont chauffés à reflux pendant 12 heures dans 10 cm³ d'éthanol. On isole 0,83 g (80 p. 100) de dimère de l' α -phényl acrylophénone. F : 110°. On caractérise à côté de ce produit la β -aminocétone de départ F : 105°.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 1 g (0,0033 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne, 1,1 g (0,01 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 8 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. On

obtient 0,55 g (80 p. 100) de dimère de l' α -phényl acrylophénone (F : 110°). Les fractions aminées contiennent 0,1 g (10 p. 100) de β -aminocétone de départ.

c) *Action de la pipéridine* : 2,4 g (0,008 mol) d' α -N-anilinométhyl désoxybenzoïne ; 2,4 cm³ (0,0024 mol) de pipéridine, 20 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 12 heures. On isole 0,63 g (40 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52° identique à un échantillon authentique et 1,10 g (47 p. 100) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. F : 90°⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁶⁾ (identique à l'échantillon authentique, voir préparation ci-dessous).

α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne (V) :



Préparation de l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne (V). — *Méthode C.* — Consiste à préparer l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne par l'intermédiaire de la méthylène *bis*-pipéridine.

Préparation de la méthylène *bis*-pipéridine : à 8 g (0,111 mol) d'une solution d'aldéhyde formique à 40 p. 100, on ajoute lentement 33 cm³ (0,333 mol) de pipéridine. A la fin de l'addition, on sature de CO₂K₂ et on décante. A la solution, on ajoute 30 cm³ d'éther et sature à nouveau avec CO₂K₂. On laisse 12 heures à la température ambiante, chasse l'éther, distille. Rendement : 9,5 g (47 p. 100) du méthylène *bis*-pipéridine ⁽⁸³⁾ ⁽⁸⁸⁾.

Calc. pour C₁₁H₂₂N₂ : P.M. : 182. — Tr. : 91,5 × 2 = 183 (ClO₄H — CH₃COOH).

Préparation de l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. — Dans l'éthanol : 2 g (0,0102 mol) de désoxybenzoïne, 188 g (0,0103 mol) de méthylène *bis*-pipéridine sont chauffés pendant 12 heures dans l'éthanol anhydre. Rendement : 2,67 g (90 p. 100) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. F : 90° ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁶⁾.

Dans le toluène : 2 g (0,0102 mol) de désoxybenzoïne, 1,90 g (0,0104 mol) de méthylène *bis*-pipéridine et 15 cm³ de toluène anhydre sont chauffés à reflux pendant 48 heures. Rendement : 2,25 g (75 p. 100) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. F 90°, et on récupère 0,34 g (17 p. 100) de désoxybenzoïne. Une première expérience a été faite dans les mêmes conditions, le temps de réaction étant de 12 heures. Nous avons isolé 1,2 g (40 p. 100) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. Ce résultat indique que l'équilibre n'est pas atteint après 12 heures de réaction.

⁽⁸⁵⁾ E. KNOEVENAGEL, *Ber.*, 1898, **31**, 2585.

Méthode 1. — 20 g (0,102 mol) de désoxybenzoïne, 3,7 g (0,041 mol) de trioxyméthylène, 12,4 g (0,102 mol) de chlorhydrate de pipéridine, 50 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. Rendement : 17 g (57 p. 100) de α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. F : 90°.

Désaminométhylation de l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne. —

a) *Action de la pipéridine dans l'éthanol* : 3 g (0,0102 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 3 cm³ (0,0306 mol) de pipéridine et 20 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 12 heures. On isole 1 g (50 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52° et 1,5 g (50 p. 100) de β -aminocétone de départ. Après 6 heures de réaction nous n'avons isolé que 30 p. 100 de désoxybenzoïne, alors qu'après 24 heures le rendement en désoxybenzoïne de coupure est toujours de 50 p. 100 ; ce qui indique que l'équilibre est atteint en 12 heures de réaction.

Dans le toluène : 2 g (0,0068 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 2 cm³ (0,0204 mol) de pipéridine, 15 cm³ de toluène sont chauffés 12 heures à reflux. On obtient 0,4 g (30 p. 100) de désoxybenzoïne. Les fractions aminées sont constituées de 1,2 g (60 p. 100) de β -aminocétone de départ. Une seconde expérience effectuée dans les mêmes conditions mais en portant le temps de réaction à 24 heures a également conduit à 30 p. 100 de désoxybenzoïne. Ainsi, pour cette réaction, l'équilibre est atteint au bout de 12 heures de chauffage.

b) *Action du chlorhydrate de pipéridine* : 0,6 g (0,00204 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 0,75 g (0,00616 mol) de chlorhydrate de pipéridine. 12 heures à reflux dans 8 cm³ d'éthanol. On isole 0,17 g (40 p. 100) du dimère d' α -phényl acrylophénone. F : 110° et 0,3 g (50 p. 100) de β -aminocétone de départ. F : 90°.

c) *Action de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol aqueux* : 1 g (0,0034 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 10 cm³ de HCl à 5 p. 100 dans H₂O, 8 cm³ d'éthanol à 99 p. 100 sont chauffés 12 heures à reflux. On retrouve 0,95 g (95 p. 100) de β -aminocétone de départ.

Échange d'amine entre l' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne et l'amine

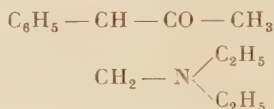
du milieu réactionnel. — a) *Action de la diéthylamine* : 2 g (0,0068 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 1,5 g (0,0206 mol) de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. On obtient 0,15 g (10 p. 100) de dimère de l' α -phényl acrylophénone. F : 110° et 1,6 g (80 p. 100) de β -aminocétone non transformée.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,0068 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 2,2 g (0,020 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 12 heures. On obtient 0,3 g (20 p. 100) de dimère de l' α -phényl acrylophénone et 1,25 g (62 p. 100) de β -aminocétone de départ.

c) *Action de l'aniline* : 2 g (0,0068 mol) d' α -N-pipéridinométhyl désoxybenzoïne, 2 g (0,02 mol) d'aniline, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. On obtient 0.8 g (60 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 51° et 0,45 g (22 p. 100) de β -aminocétone de départ.

d) *Action du chlorhydrate d'aniline* : 1 g (0,0034 mol) d' α -N-pipéridinométhyl dé-oxybenzoïne, 1,5 g (0,0118 mol) de chlorhydrate d'aniline sont chauffés dans 8 cm³ d'éthanol pendant 12 heures à reflux. On isole 0,6 g (90 p. 100) de désoxybenzoïne. F : 52° et des traces de β -aminocétone de départ. F : 90°.

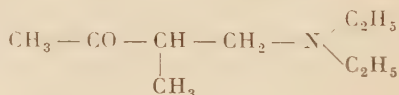
Diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2 (VI) :



Préparation de la diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2. — *Méthode A.* — 134 g (1 mol) de phénylacétone, 36 g (0,041 mol) de trioxyméthylène, 109,5 g (1 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 200 cm³ d'éthanol anhydre. Rendement : 82 g (37 p. 100) de diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2. Chlorhydrate. F : 125° bloc ⁽⁸⁹⁾.

Essais de désaminométhylation de la diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2. — Action de la diéthylamine : 2 g (0,0091 mol) de diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2, 2,8 cm³ (0,0273 mol) de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol chauffés à reflux pendant 12 heures. On isole 1 g (75 p. 100) de phényl-2, one-3, butène. E₁₇ : 93°-95°. Semicarbazone. F : 172°. Identique à la semicarbazone du composé authentique obtenu par entraînement à la vapeur en milieu acide de la diéthylamino-4 phényl-3 butanone-2. On obtient également 0,15 g (8 p. 100) de β -aminocétone de départ.

Diéthylamino-1 méthyl-2 butanone-3 (VII) :



Préparation de la diéthylamino-1 méthyl-2 butanone-3. — *Méthode A.* — 7,2 g (0,1 mol) de méthyl éthyl cétone, 2,9 g (0,032 mol) de trioxyméthylène, 11 g (0,1 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 50 cm³ d'étha-

⁽⁸⁹⁾ W. WILSON et Z. Y. KYI, *J. Chem. Soc.*, 1952, 1321.

nol sont chauffés 8 heures à reflux. Rendement : 11,9 g (75 p. 100) de diéthylamino-1 méthyl-2 butanone-3. $E_{15} : 77^{\circ}\text{--}78^{\circ}$ ⁽⁹⁰⁾ ⁽⁹¹⁾.

Calc. pour $C_9H_{19}ON$, HCl : p. 100 : Cl, 18,35. — Tr. : 18,40.

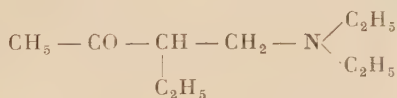
Essai de désaminométhylation de la diéthylamino-1 méthyl-2 butanone-3.

— a) *Action de la diéthylamine* : 2 g (0,0127 mol) de diéthylamino-1 méthyl 2 butanone-3 ; 2,75 g (0,038 mol) de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés 36 heures à reflux. On précipite directement les fractions aminées par de l'éther chlorhydrique. On essaie de faire une semicarbazone sur la fraction étherée. Pour cela, à la solution étherée contenant l'alcool on ajoute du chlorhydrate de semicarbazide et de l'acétate de sodium. Cette nouvelle solution est agitée pendant 48 heures. Ces précautions sont prises afin de ne pas perdre la méthyl éthylcétone si elle s'est formée par désaminométhylation. On sait que cette cétone est très soluble dans l'eau et très volatile.

Les fractions neutres n'ont conduit à aucune semicarbazone. Dans les fractions aminées, nous avons retrouvé 1,8 g (90 p. 100) de β -aminocétone de départ.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,0128 mol) de diéthylamino-1 méthyl-2 butanone-3 ; 4,2 g (0,038 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 36 heures. Après avoir effectué une séparation identique à la précédente, nous avons obtenu 1,7 g (85 p. 100) de β -aminocétone de départ.

Diéthylamino-1 éthyl-2 butanone-3 (VIII) :



Préparation de la diéthylamino-1 éthyl-2 butanone-3. — *Méthode 1.* — 20 g (0,23 mol) de méthyl propylcétone, 9,12 g (0,101 mol) de trioxy-méthylène, 25,5 g (0,23 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 75 cm³ d'éthanol sont chauffés pendant 12 heures à reflux. Rendement : 27,3 g (70 p. 100). $E_{15} : 99^{\circ}\text{--}101^{\circ}$ ⁽⁹¹⁾.

Calc. pour $C_{10}H_{21}ON$, HCl : p. 100 : 17,1. — Tr. : 16,9 (le chlorhydrate est très hygroscopique). Picrate. F : 80,0.

⁽⁹⁰⁾ S. I. LUR'E, C. A., 1940, **34**, 2847.

⁽⁹¹⁾ R. HEILMANN, G. DE GAUDEMARIS et P. ARNAUD, *Comptes Rendus*, 1952, **234**.

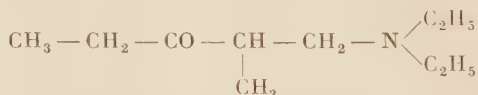
Méthode B. — Méthode qui consiste à faire agir la diéthylamine sur l'éthyl-2 butène-1 one-3.

L'éthyl-2 butène-1 one-3 a été préparé selon la technique donnée par Colonge et Cumet ⁽⁹²⁾. 4 g (0,040 mol) d'éthyl-2 butène-1 one-3, 3,90 cm³ (0,04 mol) de diéthylamine sont laissés 12 heures à la température ambiante. Rendement : 3,9 g (57 p. 100). Picrate. F : 80° identique au picrate du composé obtenu par la méthode A. Les fractions neutres sont constituées par la cétone α -éthylénique de départ.

Essais de désaminométhylation de la diéthylamino-1 éthyl-2 butanone-3. — a) *Action de la diéthylamine* : 1 g (0,0058 mol) de diéthylamino-1 éthyl-2 butanone-3, 1,9 cm³ (0,0185 mol) de diéthylamine, 8 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. On isole une très petite quantité de fractions neutres qui se polymérisent lorsqu'on essaie de faire la semicarbazone (ces fractions sont sûrement constituées par la cétone α -éthylénique provenant de la désamination de la β -aminocétone). On retrouve 0,85 g (85 p. 100) de β -aminocétone de départ.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 2 g (0,011 mol) de diéthylamino-1 éthyl-2 butanone-3, 4,25 g (0,039 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 15 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. On retrouve 1,8 (90 p. 100) de β -aminocétone de départ.

Diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3 (IX) :



Préparation de la diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3. — *Méthode A.* — 50 g (0,58 mol) de diéthylcétone, 23,2 g (0,258 mol) de trioxyméthylène, 64 g (0,58 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 75 cm³ d'éthanol anhydre, 12 heures à reflux. Rendement : 45 g (45 p. 100) de diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3. E₁₀ : 85°-90° ⁽⁹³⁾.

Calc. pour C₁₀H₂₁ON, HCl : p. 100 : Cl, 17,1. — Tr. : 17,4 (très hygroscopique).

Action de la diéthylamine sur la méthyl-2 propène-1 one-3, préparé selon la technique décrite par Colonge et Cumet : 4 g (0,041 mol) de cétone α -éthylénique, 4 cm³ (0,039 mol) de diéthylamine, 48 heures à la température ambiante. Rendement : 3,2 g (47 p. 100) de diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3. On récupère 0,9 g (23 p. 100) de méthyl-2 propène-1 one-3. Semicarbazone. F : 162° ⁽⁹²⁾ identique à un échantillon authentique.

⁽⁹²⁾ J. COLONGE et G. CUMET, *Bull. Soc. Chim.*, 1947, 858 M.

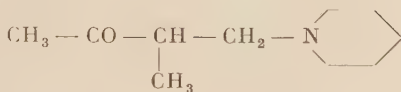
⁽⁹³⁾ E. LILLY et Co., *Brit.*, 1949, 605 393 (22 juillet 1948), *C. A.*, **43**, 1067.

Désaminométhylation de la diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3. —

a) *Action de la diéthylamine* : 4 g (0,023 mol) de diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3, 6,9 cm³ (0,067 mol) de diéthylamine, 30 cm³ d'éthanol à reflux pendant 48 heures. On isole 1,6 g (72 p. 100) de méthyl-2 propène-1 one-3. Semicarbazone. F : 162° identique à l'échantillon authentique. On retrouve également 0,4 g (10 p. 100) de β -aminocétone de départ.

b) *Action du chlorhydrate de diéthylamine* : 3 g (0,0175 mol) de diéthylamino-1 méthyl-2 pentanone-3, 5,7 g (0,052 mol) de chlorhydrate de diéthylamine, 20 cm³ d'éthanol sont chauffés pendant 48 heures à reflux. On isole 1,3 g (76 p. 100) de méthyl-2 propène-1 one-3.

Pipéridino-1 méthyl-2 butanone 3 (X) :



Préparation de la pipéridino-1 méthyl-2 butanone-3. — *Méthode A.* — 20 g (0,28 mol) de méthyl éthyl cétone, 7,1 g (0,079 mol) de trioxyméthylène, 31 g (0,26 mol) de chlorhydrate de pipéridine 75 cm³ d'éthanol sont chauffés 12 heures à reflux. Rendement : 15,4 g (32 p. 100) de pipéridino-1 méthyl-2 butanone-3. E_s : 93°-96°. Chlorhydrate. F : 150°⁽⁹⁴⁾ (96)⁽⁹⁶⁾.

Calc. pour C₁₀H₁₉ON, HCl : p. 100 : Cl, 17,3. — Tr. : 16,9.

Désaminométhylation de la pipéridino-1 méthyl-2 butanone-3. — *Action de la potasse* : 4,2 g (0,020 mol) de chlorhydrate de pipéridino-1 méthyl-2 butanone-3, dissous dans 10 cm³ d'eau sont ajoutés à une solution de 2,4 cm³ (0,024 mol) de KOH 10 N dans 5 cm³ d'éthanol. Après 3 jours à 37°, deux couches sont formées. On les sépare par décantation.

Etude de la couche supérieure : on précipite l'amine par l'éther chlorhydrique, essore et on obtient 3,8 g (90 p. 100) de β -aminocétone de départ. Chlorhydrate. F : 150° identique à l'échantillon. Afin de voir s'il y a eu formation de méthyl éthyl cétone par désaminométhylation on fait la semicarbazone directement sur la solution éthérée, cette solution est agitée mécaniquement pendant 48 heures. Après séparation, nous n'avons pas isolé de semicarbazone.

Etude de la couche inférieure : cette couche est extraite 15 fois à

⁽⁹⁴⁾ C. MANNICH et K. CURTAZ, *Arch. Pharm.*, 1926, **264**, 741.

⁽⁹⁵⁾ C. MANNICH et W. HOF, *Arch. Pharm.*, 1927, **265**, 589.

⁽⁹⁶⁾ W. O. KERMAK et W. MUIR, *J. Chem. Soc.*, 1931, 3089.

l'éther (la méthyl éthylcétone qui aurait pu se former étant très soluble dans l'eau).

Cette solution étherée n'a pas donné de semicarbazone. Par conséquent, nous n'avons pas eu de désaminométhylation de la pipéridino-1 méthyl-2 butanone.

CONCLUSIONS

Les principales conclusions de ce travail sont les suivantes :

A) *Conclusions expérimentales.*

1. L'action des réactifs aminés (amine libre et chlorhydrate d'amine) et l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique aqueuse sur des β -aminocétone conduisent à trois réactions compétitives :

- a) la réaction de désaminométhylation,
- b) la réaction d'élimination,
- c) la réaction d'échange d'amine entre le réactif et la β -aminocétone.

2. L'aptitude des β -aminocétone à donner lieu à la réaction de désaminométhylation dépend de trois facteurs :

- a) la structure carbonée de β -aminocétone : la présence du groupement $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ est nécessaire mais pas toujours suffisante pour que la réaction de désaminométhylation se manifeste;
- b) la nature du groupement aminé de la β -aminocétone : la réaction de désaminométhylation est souvent favorisée par la présence du groupement anilino dans la molécule;
- c) la nature du milieu réactionnel : une β -aminocétone ne subissant pas la réaction de désaminométhylation peut, après échange d'amine avec le réactif, conduire à cette dernière réaction.

Ces trois facteurs influencent notablement la position de l'équilibre.

B) *Conclusions théoriques.*

1. Les réactions de désaminométhylation résultant de l'action des amines des chlorhydrates d'amine et de l'acide chlorhydrique dilué sont des réactions inverses de celles de Mannich, non seulement du point de vue stœchiométrique, mais également du point de vue de leurs mécanismes. La réaction de Mannich étant réversible, le succès ou l'échec de cette réaction dépend notamment de la position de cet équilibre.

2. La réversibilité de la réaction de Mannich permet d'avancer certaines hypothèses quant à la structure des entités réagissantes.

a) En milieu basique : l'aminométhylation par l'intermédiaire des α -cyanoalcoylamines indique que l'entité réagissante doit être sinon ionisée, du moins fortement polarisée. L'aminométhylation et la désaminométhylation dans le toluène indiquent cependant que contrairement à l'idée communément admise, l'entité réagissante n'est pas toujours l'ion ammonium $(\text{CH}_2=\text{N}\langle)^+$ mais qu'elle peut être constitué soit par une molécule polarisée telle que les sels de méthylène bis-amines, soit par une molécule neutre (la méthylène bis-amine).

b) En milieu acide, nos résultats sont compatibles avec les mécanismes actuellement admis pour la réaction de Mannich effectuée en milieu acide.

(Laboratoire de Mlle le Professeur J. LÉVY,
C. N. R. S., 25, boulevard Saint-Jacques, Paris-14^e).

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Application
des phénomènes de résonance magnétique nucléaire
à la chimie organique.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 14 mars 1958.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH

